(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119997954 A
(43)申请公布日 2025.05.13

(21)申请号 202380060030.9

(22)申请日 2023.06.20

(30)优先权数据
63/354,339 2022.06.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/068717 2023.06.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/250316 EN 2023.12.28

(71)申请人 PTC医疗公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 M·A·阿诺德 J·R·安南德 G·M·亚拉奇拉格 A·巴塔查里亚 陈光明 J·基乌 G·达希亚 江瑤 A·R·基扎考伊曼加丹 C·莫里尔 S·E·莫蒂卡 J·纳拉辛汉 M·G·沃尔 张南京 张小燕

(74)专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有限公司 44205
专利代理师 黄琳娟

(51)Int.Cl.
A61K 31/4365(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)

权利要求书44页 说明书235页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

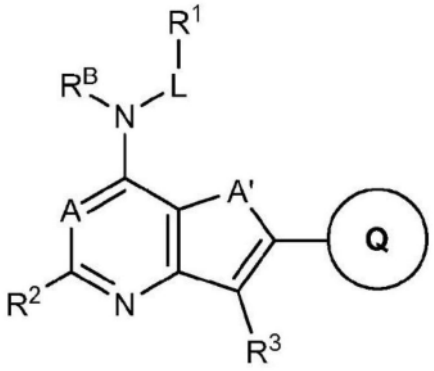
用于治疗脊髓小脑性共济失调3型的化合物

(57)摘要

本说明书的一方面涉及用于改善细胞中前mRNA剪接的化合物。具体地,本说明书的另一方面涉及取代的杂芳基化合物、其形式和药物组合物,以及用于治疗或改善脊髓小脑性共济失调3型(SCA3)(也称为Machado-Joseph病(MJD))的方法。

CN 119997954 A

1.式(I)的化合物或其形式：



(I)

其中

A选自由CR^A和N组成的组；

A’选自由S和$NR^{A'}$组成的组；

L选自由CH_2和CD_2组成的组；

R^A选自由氢、卤素、C_{1-6}烷基和C_{3-8}环烷基组成的组；

$R^{A'}$选自由氢、C_{1-4}烷基和卤代-C_{1-4}烷基组成的组；

R^B选自由氢和C_{1-6}烷基组成的组；

R1选自由苯基、杂芳基、C_{3-8}环烷基、CO_2C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基组成的组；

其中杂芳基是包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-11元单环或双环芳族碳原子环结构基团；

其中C_{3-8}环烷基是饱和或部分不饱和的单环或双环系统；

其中苯基、杂芳基和C_{3-8}环烷基被0、1、2、3或4个独立选择的R^{1a}取代基取代，

R^{1a}选自由氰基、卤素、羟基、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、氘代-C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基组成的组；

R^2选自由氢、氰基、卤素、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基-C_{2-6}炔基和羟基-C_{2-6}炔基组成的组；

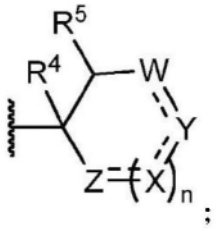
R^3选自由氢、氰基、卤素、羟基、SH、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、羟基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代-C_{1-6}烷氧基、硫代-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基-C_{2-6}炔基、羟基-C_{2-6}炔基、$(CH_3)_3Si$-C_{2-6}炔基、杂芳基-C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、苯基和杂芳基组成的组，

其中杂芳基是包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-11元单环或双环芳族碳原子环结构基团,和

其中C_{3-8}环烷基、苯基和杂芳基各自独立地被0、1、2、3或4个独立选择的R^{3a}取代基取代；

R^{3a}选自由氰基、卤素、羟基、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、羟基-C_{1-6}烷基、氘代-C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基组成的组；

环Q是



;

R^4选自由氢、氰基、卤素、羟基、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和卤代-C_{1-6}烷氧基组成的组;

R^5选自由氨基、C_{1-4}烷基-氨基和$(C_{1-4}$烷基$)_2$-氨基组成的组;

W选自由CH_2、CD_2、CH-R^W、CD-R^W、C$(R^W)_2$和C(O)组成的组;

X选自由CH_2、CD_2、CH-R^X、CD-R^X、C$(R^X)_2$、CH、CD、CR^X、C=CH_2、C=CD_2、C=C$(R^X)_2$、C(O)、NH、N-C_{1-4}烷基、N-苯基、O、S、S(O)和SO_2组成的组;

Y选自由CH_2、CD_2、CH-R^Y、CD-R^Y、C$(R^Y)_2$、CH、CD、CR^Y、C=CH_2、C=CD_2、C=C$(R^Y)_2$、N-苯基、O、S、S(O)和SO_2组成的组;

Z选自由CH_2、CD_2、CH-R^Z、CD-R^Z、C$(R^Z)_2$、CH、CD、CR^Z、NH、N-C_{1-4}烷基、N-苯基、O、S、S(O)和SO_2组成的组;

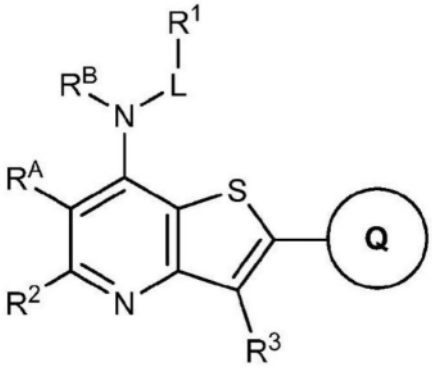
每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地选自由卤素、羟基、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代-C_{1-6}烷氧基、氨基、C_{1-4}烷基-氨基、$(C_{1-4}$烷基$)_2$-氨基、CO_2H、CO_2C_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)N$(C_{1-6}$烷基$)_2$、C(O)-杂环基和C(O)NH-苯基组成的组,并且其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z可以结合以形成碳环或杂环;

n选自由0、1、2和3组成的组;和

在化合价允许的情况下,- - - -独立地代表单键或双键;

其中所述化合物的形式是其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体或同位素富集形式。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(Ia)的化合物或其形式:



(Ia)

其中

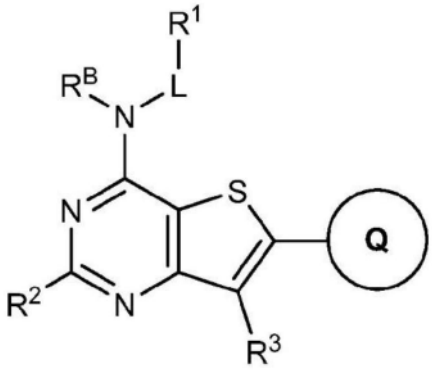
L是CH_2或CD_2;

R^A是氢;

R^B是氢或CH_3;和

R^2是Cl或CN。

3.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(Ib)的化合物或其形式:



(Ib)

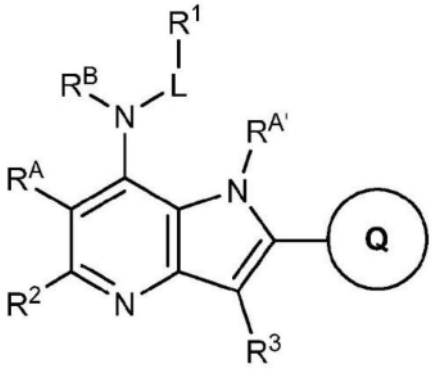
其中

L是CH_2;

R^B是氢;和

R^2是Cl。

4.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(Ic)的化合物或其形式:



(Ic)

其中

L是CH_2;

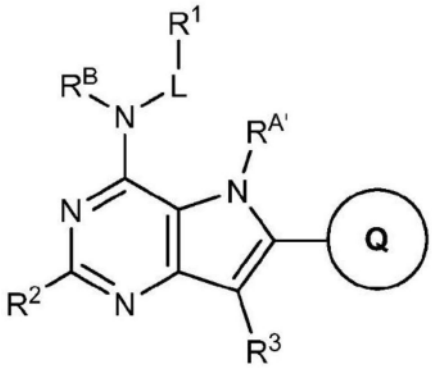
R^A是氢;

$R^{A'}$是CH_3或CHF_2;

R^B是氢;和

R^2是Cl。

5.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(Id)的化合物或其形式:



(Id)

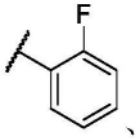
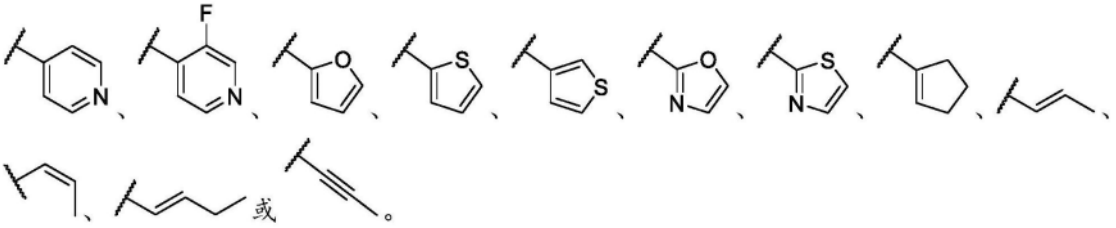
其中

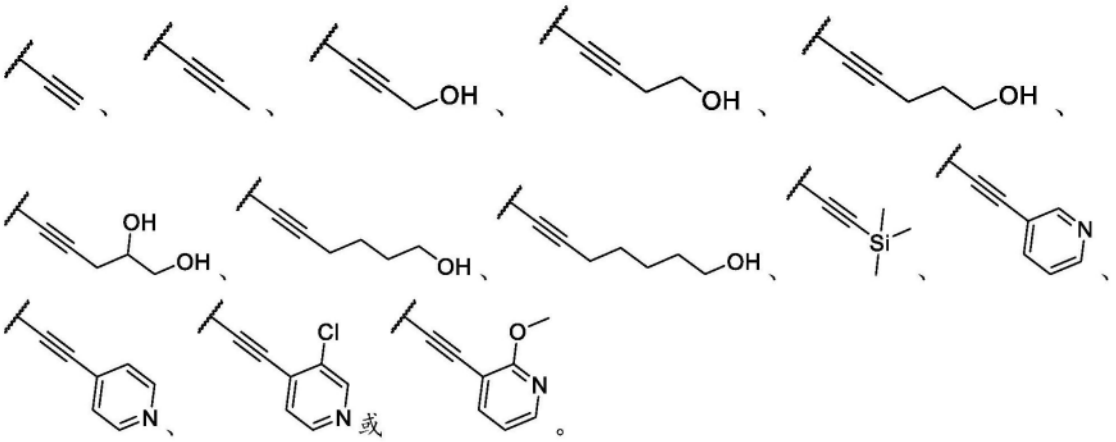
L是CH_2;

$R^{A'}$是CHF_2;

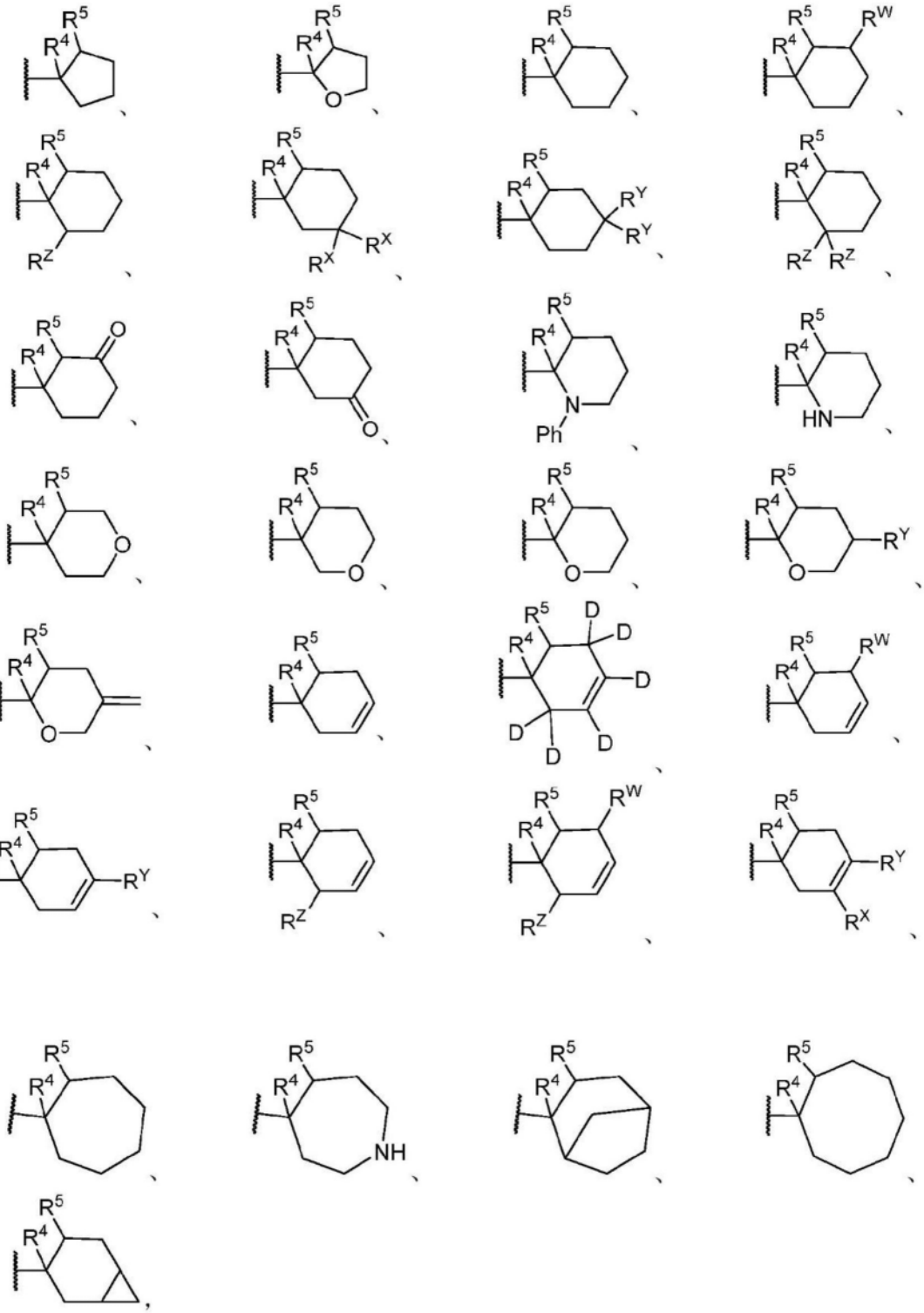
R^B是氢;和

R^2是Cl。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R^1是苯基,CO_2CH_3、、

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中R^3为氢、氰基、Cl、Br、I、CH_3、CH_2CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CH_2F、CH_2OH、CH_2OCHF_2、$CH=CH_2$、$CH=C=CH_2$、环丙基、苯基、

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Q是:



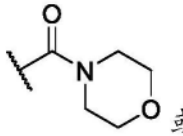
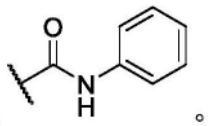
或其任何立体异构体形式。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中

R^4是氢、F或羟基;和

R^5是氨基、$NH(CH_3)$或$N(CH_3)_2$。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中R^W、R^X、R^Y、R^Z各自独立地选自F、羟

基、CH_3、OCH_3、CO_2H、$CO_2CH_2CH_3$、$C(O)NH_2$、$C(O)N(CH_3)_2$、或。

11.一种化合物,所述化合物选自以下:

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2R)-2-氨基环戊基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2S)-2-氨基环戊基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2S)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2R)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-[(2S,3S)-3-氨基四氢吡喃-2-基]-3,5-二氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-

b]吡啶-7-胺；

3-溴-5-氯-2-[(2R,3S)-3-氨基四氢吡喃-2-基]-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

3-溴-5-氯-2-[(2S,3R)-3-氨基四氢吡喃-2-基]-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-(3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2S)-2-氨基-4,4-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2R)-2-氨基-4,4-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

(1R,2S)-2-氨基-1-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇；

2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3S)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3R)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2R)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2S)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-

4-胺；

6-[(1S,2S)-2-氨基环己基]-N-苄基-7-溴-2-氯-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2R)-2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2S)-2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2R)-2-氨基环庚基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2S)-2-氨基环庚基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2R,3R)-3-氨基双环[3.2.1]辛烷-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并

[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基双环[3.2.1]辛烷-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2S)-2-氨基环辛基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2R)-2-氨基环辛基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2R)-2-氨基环辛基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2S)-2-氨基环辛基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环戊基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3S)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-

b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3R)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

(1R,5S,6R)-6-氨基-5-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇；

(1S,5R,6S)-6-氨基-5-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇；

6-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环戊基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-环丙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-环丙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-环丙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1S,6RS)-6-氨基环已-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6SR)-6-氨基环已-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((4R,5R)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((4S,5S)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((4R,5S)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((4S,5R)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基-5,5-二甲基环已基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基-5,5-二甲基环已基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3R)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基-4,4-二甲基环已基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基-4,4-二甲基环已基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

(1R,5S,6R)-6-氨基-5-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环已-2-烯-1-醇;

(1S,5R,6S)-6-氨基-5-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-

2-基)环己-2-烯-1-醇;

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-

b]吡啶-7-胺；

5-(2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇；

5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

4-(2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇；

4-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2S,6R)-2-氨基-6-氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2R,6S)-2-氨基-6-氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

(2R,3S)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-酮;

(2S,3R)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-酮;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噁唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,

2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-乙炔基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

(R)-5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1,2-二醇；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

4-(2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇；

4-(2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-7-溴-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

(S)-5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1,2-二醇；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-3-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-(丁-2-炔-1-基)-2-氯-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

(3S,4S)-4-氨基-3-(3,5-二氯-7-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-酮；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-甲基-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

(1R,2R,3S)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇;

(1S,2S,3R)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2-氯-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基-3,4-二甲基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-甲基-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)己-5-炔-1-醇;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,

2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-氯-7-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-腈；

6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-腈；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-3-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-7-溴-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基-3,4-二甲基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-(丁-2-炔-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

3-(2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇；

3-(2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-7-碘-N-(噻吩-2-基甲

基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

3-(6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-4-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)丙-2-炔-1-醇;

3-(6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-4-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)丙-2-炔-1-醇;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-((二氟甲氧基)甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-((二氟甲氧基)甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2,7-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

5-(5-氯-2-((1S,2S)-2-(甲氨基)环己基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-乙烯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-

b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺；

(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺；

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-4-((呋喃-2-基甲基)氨基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-腈；

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2R,3R,5R)-3-氨基-5-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)

噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S,5S)-3-氨基-5-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-2-氯-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

5-(5-氯-2-((1R,6R)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

5-(5-氯-2-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-7-((呋喃-2-基甲基)氨基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-5-腈;

2-((1R,3R,4R,6S)-4-氨基双环[4.1.0]庚-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,3S,4S,6R)-4-氨基双环[4.1.0]庚-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

5-(2-氯-6-((1R,6R)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-4-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)戊-4-炔-1-醇;

5-(2-氯-6-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-4-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)戊-4-炔-1-醇;

2-((1R,5S,6R)-6-氨基-5-甲基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,5R,6S)-6-氨基-5-甲基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

(1R,2R,3S)-2-氨基-3-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

4-(5-氯-2-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇;

6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-3-基乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

5-(5-氯-2-((2R,3R)-3-(甲氨基)四氢-2H-吡喃-2-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

5-(5-氯-2-((2S,3S)-3-(甲氨基)四氢-2H-吡喃-2-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙炔基-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己-1-烯-1-甲酰胺;

((4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-基)(吗啉代)甲酮;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-((三甲硅基)乙炔基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-((三甲硅基)乙炔基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-(丙-1-炔-1-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

7-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)庚-6-炔-1-醇;

2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-3-甲基-N-(苯基甲基-d2)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(丙-1,2-二亚乙基三胺-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(丙-1,2-二亚乙基三胺-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-1-(二氟甲基)-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-

胺；

(1R,5R,6S)-5-氨基-6-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇；

(1S,5S,6R)-5-氨基-6-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇；

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-7-乙炔基-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-7-乙炔基-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-(丙-1-炔-1-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(环戊-1-烯-1-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(环戊-1-烯-1-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基-5,5-二氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基-5,5-二氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1R,2R,6S)-2-氨基-6-氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S,6R)-2-氨基-6-氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((呋喃-2-基甲基)(甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇；

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2S,3S)-2-氨基-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2R,3R)-2-氨基-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-乙炔基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2-氯-5-(二氟甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-(甲基(噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-乙烯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-乙烯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-1-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-5-氯-1-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺;

(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-苯基环己-1-烯-1-甲酰胺;

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2,7-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2,7-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

(1R,2S,3R)-3-氨基-2-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇;

(1S,2R,3S)-3-氨基-2-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-

2-基)环己烷-1-醇;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙炔基-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

(2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)甲醇;

(2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)甲醇;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(环戊-1-烯-1-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)甘氨酸甲酯;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲

基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,5S,6S)-6-氨基-5-甲氧基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,5R,6R)-6-氨基-5-甲氧基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

(1R,2S,3R)-2-氨基-3-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇;

(1S,2R,3S)-2-氨基-3-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇;

3-溴-5-氯-2-((1R,2R)-2-(甲氨基)环己基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

3-溴-5-氯-2-((1S,2S)-2-(甲氨基)环己基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

(1R,5S,6R)-5-氨基-6-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-1-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

5-氯-3-碘-2-((1R,6R)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

5-氯-3-碘-2-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-乙烯基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-乙烯基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-腈;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-腈;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-((2-甲氧基吡啶-3-基)乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-4-基乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]

嘧啶-4-胺；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2-氯-5-(二氟甲基)-7-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2S,6R)-6-氨基-2-甲基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2R,6S)-6-氨基-2-甲基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2-氯-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-3-基甲基)噻吩并[3,2-b]

吡啶-7-胺；

6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-7-碘-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-3-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺；

6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2-氯-5-(二氟甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-1-(二氟甲基)-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙炔基-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-甲基-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基-3,4-二甲基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-甲基-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-((Z)-丁-2-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-氯-7-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-腈;

2-((1R,6R)-6-氨基-3,4-二甲基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

(4R,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯;

(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-((3-氯吡啶-4-基)乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺;

2-((1S,2R,5S,6S)-6-氨基-2,5-二甲基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

5-(2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-(甲基(噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

5-(2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((呋喃-2-基甲基)(甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-7-(苄基(甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

5-(5-氯-2-((1R,6R)-6-(二甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

5-(5-氯-2-((1S,6S)-6-(二甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-((E)-戊-2-烯-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;和

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-((E)-戊-2-烯-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

或它们的形式,其中所述化合物的形式是其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体或同位素富集形式。

12.一种化合物,所述化合物选自以下:

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-(3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1R,2S)-2-氨基-4,4-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐;

2-((1S,2R)-2-氨基-4,4-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐;

(1R,2S)-2-氨基-1-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇盐酸盐;

2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐;

2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐;

2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐;

2-((2R,3S)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((2S,3R)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((2R,3R)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((2S,3S)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((2R,3R)-3-氨基双环[3.2.1]辛烷-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((2S,3S)-3-氨基双环[3.2.1]辛烷-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((2R,3R)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((2S,3S)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((2R,3S)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((2S,3R)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,

2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((3S,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((4R,5R)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((4S,5S)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((4R,5S)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((4S,5R)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((1R,2R)-2-氨基-5,5-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((1S,2S)-2-氨基-5,5-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((2S,3R)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((2R,3R)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((2S,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((1R,2R)-2-氨基-4,4-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((1S,2S)-2-氨基-4,4-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

(1R,5S,6R)-6-氨基-5-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇甲酸盐；

(1S,5R,6S)-6-氨基-5-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇甲酸盐；

5-(2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇甲酸盐；

5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇甲酸盐；

4-(2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇三氟乙酸盐；

4-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇三氟乙酸盐;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

-(2R,3S)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-酮盐酸盐;

(2S,3R)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-酮盐酸盐;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐;

6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐;

2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]

吡啶-7-胺甲酸盐；

(R)-5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1,2-二醇三氟乙酸盐；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

4-(2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇三氟乙酸盐；

4-(2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇三氟乙酸盐；

(S)-5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1,2-二醇三氟乙酸盐；

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

(1R,2R,3S)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇三氟乙酸盐；

(1S,2S,3R)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇三氟乙酸盐；

6-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)己-5-炔-1-醇三氟乙酸盐；

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐；

6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐；

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐；

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐；

3-(2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇三氟乙酸盐；

3-(2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇三氟乙酸盐；

3-(6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-4-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)丙-2-炔-1-醇三氟乙酸盐;

3-(6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-4-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)丙-2-炔-1-醇三氟乙酸盐;

2-((2R,3R)-3-氨基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((2S,3S)-3-氨基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

5-(5-氯-2-((1S,2S)-2-(甲氨基)环己基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐;

2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐;

2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-乙烯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((2R,3R,5R)-3-氨基-5-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((2S,3S,5S)-3-氨基-5-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

5-(5-氯-2-((1R,6R)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐;

5-(5-氯-2-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐;

2-((1R,3R,4R,6S)-4-氨基双环[4.1.0]庚-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻

吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((1S,3S,4S,6R)-4-氨基双环[4.1.0]庚-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

5-(2-氯-6-((1R,6R)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-4-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐；

5-(2-氯-6-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-4-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐；

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

4-(5-氯-2-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇三氟乙酸盐；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-3-基乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

5-(5-氯-2-((2R,3R)-3-(甲氨基)四氢-2H-吡喃-2-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐；

5-(5-氯-2-((2S,3S)-3-(甲氨基)四氢-2H-吡喃-2-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐；

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-((三甲硅基)乙炔基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐；

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-((三甲硅基)乙炔基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

7-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)庚-6-炔-1-醇甲酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-3-甲基-N-(苯基甲基-d2)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(丙基-1,2-二亚乙基三胺-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(丙-1,2-二亚乙基三胺-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

(1R,5R,6S)-5-氨基-6-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇三氟乙酸盐;

(1S,5S,6R)-5-氨基-6-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇三氟乙酸盐;

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-7-乙炔基-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐;

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-7-乙炔基-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐;

2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(环戊-1-烯-1-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(环戊-1-烯-1-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐;

6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐;

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐;

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐;

2-((1R,2S,3S)-2-氨基-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,2R,3R)-2-氨基-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,

2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐；

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐；

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-乙烯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-乙烯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐；

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2,7-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐；

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2,7-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐；

(1R,2S,3R)-3-氨基-2-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇三氟乙酸盐；

(1S,2R,3S)-3-氨基-2-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇三氟乙酸盐；

2-((1R,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((1S,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)甘氨酸甲酸甲酯；

2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

2-((1R,5S,6S)-6-氨基-5-甲氧基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐；

2-((1S,5R,6R)-6-氨基-5-甲氧基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐；

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐；

(1R,2S,3R)-2-氨基-3-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇三氟乙酸盐；

(1S,2R,3S)-2-氨基-3-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇三氟乙酸盐；

3-溴-5-氯-2-((1R,2R)-2-(甲氨基)环己基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

3-溴-5-氯-2-((1S,2S)-2-(甲氨基)环己基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐；

(1R,5S,6R)-5-氨基-6-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇甲酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

5-氯-3-碘-2-((1R,6R)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

5-氯-3-碘-2-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-乙烯基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐;

6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-乙烯基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐;

2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-腈三氟乙酸盐;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-腈三氟乙酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-((2-甲氧基吡啶-3-基)乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-4-基乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯

并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐;

2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-((Z)-丁-2-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-((3-氯吡啶-4-基)乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐;

6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐;

5-(5-氯-2-((1R,6R)-6-(二甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇甲酸盐;和

5-(5-氯-2-((1S,6S)-6-(二甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇甲酸盐;

或它们的形式,其中所述化合物的形式是其水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体或同位素富集形式。

13.一种治疗脊髓小脑性共济失调3型的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求1至12中任一项所述的化合物。

14.根据权利要求13所述的方法,其中所述有效量的化合物或其形式在所述受试者中诱导ATXN3前mRNA中的外显子跳跃。

15.根据权利要求13所述的方法,其中所述有效量的化合物或其形式在所述受试者中诱导外显子跳跃。

16.一种药物组合物,所述药物组合物包含与药学上可接受的赋形剂混合的有效量的权利要求1至12中任一项所述的化合物。

用于治疗脊髓小脑性共济失调3型的化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是要求2022年6月22日提交的发明名称为“用于治疗脊髓小脑性共济失调3型的化合物”的美国临时专利申请号63/354,339的权益的国际申请,其内容通过引用全部并入本文。

技术领域

[0003] 本说明书的一个方面涉及用于改善细胞中前mRNA(pre mRNA)剪接的化合物。具体地,本说明书的另一方面涉及取代的杂芳基化合物、其形式和药物组合物,以及用于治疗或改善脊髓小脑性共济失调3型(SCA3)(也称为Machado-Joseph疾病(MJD))的方法。

背景技术

[0004] 脊髓小脑性共济失调3型(SCA3)(也称为Machado-Joseph疾病(MJD)),是一种罕见的常染色体显性遗传疾病,以进行性共济失调为特征。SCA3是世界范围内最常见的显性共济失调。虽然准确的患者人数未知,但据估计,平均患病率为1-5/100,000,在中国、葡萄牙、巴西、荷兰、德国和日本发生率更高。这在美国也很重要,其中SCA3占显性共济失调的约21%。根据发病年龄,SCA3有三种亚型:亚型1(早发型,10-30岁),亚型2(中年型,30-50岁),亚型3(晚发型,50-70岁)。SCA3患者通常会在症状出现后存活10至20年。症状包括手臂和腿部缓慢进行性失调、可能被误认为醉酒的蹒跚的步态、言语和吞咽困难、眼球运动受损,有时伴有复视或眼球突出,以及下肢痉挛;一些人会出现持续的肌肉收缩,导致身体和四肢扭曲、重复运动和异常姿势;其他人可能会出现面部或舌头抽搐、神经病变或排尿和自主神经系统问题。

[0005] SCA3是由ATXN3基因中胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)三核苷酸重复序列的不稳定扩增引起的,该基因转录成突变的ATXN3(mATXN3)mRNA。mATXN3 mRNA的这种扩增导致含有多聚谷氨酰胺(polyQ)区域的突变型共济失调蛋白-3(ATXN3)的产生。mATXN3 mRNA和突变ATXN3蛋白都破坏了几种细胞过程,导致小脑、脑干和其他相关大脑区域的神经变性。

[0006] 在健康人群中,ATXN3mRNA中的CAG重复序列数的范围为10-45,而在SCA3患者中,它可以在61-87之间变化。CAG重复序列数在45-60之间与疾病的不完全外显率有关。正如在其他polyQ疾病中所证实的,SCA3患者的重复序列数与发病年龄呈负相关。

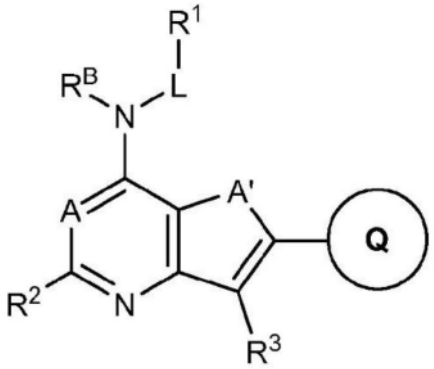
[0007] 在SCA3的几个临床前模型中,ATXN3蛋白水平的降低改善了SCA3病理学,从而证实了降低ATNX3作为改善下游致病作用的治疗靶点的重要性。本说明书涉及式(I)的化合物或其形式或组合物用于治疗SCA3的用途。这些化合物在剪接过程中诱导ATXN3前mRNA的外显子4跳跃。ATXN3 mRNA的外显子4跳跃改变了开放阅读框(ORF),并在ATXN3外显子4跳跃的mRNA(ΔE4 mRNA)中产生了过早终止密码子(PTC)。已经表明,这种外显子跳跃剪接事件可以通过产生具有过早终止密码子的mRNA来降低基因表达,从而发出mRNA被降解而不是翻译成蛋白质的信号。类似地,在这些化合物存在下产生的ATXN3ΔE4mRNA将经历mRNA降解,导致ATXN3 mRNA水平降低,从而导致ATXN3蛋白降低。

[0008] 迄今为止,还没有可用于SCA3的疾病缓解疗法,并且需要用于治疗SCA3及其相关症状的改进的方法和组合物。本文所述的化合物代表潜在的ATXN3前mRNA剪接化合物,其可用作SCA3的疾病缓解治疗。

[0009] 本文提及的所有其他文献通过引用并入本申请中,如同在本文中完全阐述一样。

发明内容

[0010] 本说明书的一方面包括式(I)的化合物或其形式:

[0011] 

(I)

[0012] 其中A、A′、L、R^B、R^1、R^2、R^3和环Q如本文所定义。

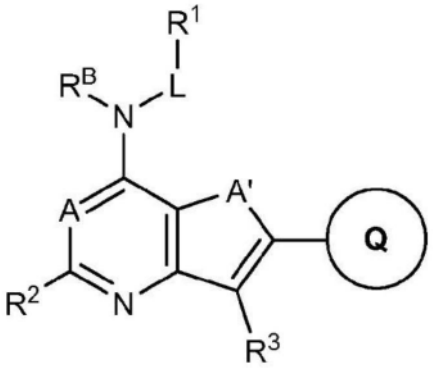
[0013] 本说明书的一方面包括使用式(I)的化合物或其形式或组合物治疗或改善有需要的受试者的SCA3的方法,包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式或组合物。

[0014] 本说明书的一方面包括式(I)的化合物或其形式在治疗或改善有需要的受试者的SCA3中的用途,包括给向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0015] 本说明书的一方面包括式(I)的化合物或其形式在制备用于治疗或改善有需要的受试者的SCA3的药物中的用途,包括向受试者施用有效量的药物。

具体实施方式

[0016] 本说明书的一方面涉及式(I)的化合物或其形式:

[0017] 

(I)

[0018] 其中:

[0019] A选自由CR^A和N组成的组;

[0020] A’选自由S和$NR^{A'}$组成的组;

[0021] L选自由CH_2和CD_2组成的组；

[0022] R^A选自由氢、卤素、C_{1-6}烷基和C_{3-8}环烷基组成的组；

[0023] $R^{A'}$选自由氢、C_{1-4}烷基和卤代-C_{1-4}烷基组成的组；

[0024] R^B选自由氢和C_{1-6}烷基组成的组；

[0025] R^1选自由苯基、杂芳基、C_{3-8}环烷基、CO_2C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基组成的组；

[0026] 其中杂芳基是包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-11元单环或双环芳族碳原子环结构基团；

[0027] 其中C_{3-8}环烷基是饱和或部分不饱和的单环或双环系统；

[0028] 其中苯基、杂芳基和C_{3-8}环烷基被0、1、2、3或4个独立选择的R^{1a}取代基取代，

[0029] R^{1a}选自由氰基、卤素、羟基、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、氘代-C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基组成的组；

[0030] R^2选自由氢、氰基、卤素、C_{2-6}-炔基、C_{1-6}-烷氧基-C_{2-6}-炔基和羟基-C_{2-6}-炔基组成的组；

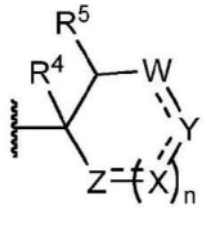
[0031] R^3选自由氢、氰基、卤素、羟基、SH、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、羟基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代-C_{1-6}烷氧基、硫代-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基-C_{2-6}炔基、羟基-C_{2-6}炔基、$(CH_3)_3Si$-C_{2-6}炔基、杂芳基-C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、苯基和杂芳基组成的组，

[0032] 其中杂芳基是包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-11元单环或双环芳族碳原子环结构基团，和

[0033] 其中C_{3-8}环烷基、苯基和杂芳基各自独立地被0、1、2、3或4个独立选择的R^{3a}取代基取代；

[0034] R^{3a}选自由氰基、卤素、羟基、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、氘代-C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基组成的组；

[0035] 环Q是

[0036] 

；

[0037] R^4选自由氢、氰基、卤素、羟基、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和卤代-C_{1-6}烷氧基组成的组；

[0038] R^5选自由氨基、C_{1-4}烷基-氨基和$(C_{1-4}烷基)_2$-氨基组成的组；

[0039] W选自由CH_2、CD_2、CH-R^W、CD-R^W、$C(R^W)_2$和C(O)组成的组；

[0040] X选自由CH_2、CD_2、CH-R^X、CD-R^X、$C(R^X)_2$、CH、CD、CR^X、C＝CH_2、C＝CD_2、C＝$C(R^X)_2$、C(O)、NH、N-C_{1-4}烷基、N-苯基、O、S、S(O)和SO_2组成的组；

[0041] Y选自由CH_2、CD_2、CH-R^Y、CD-R^Y、$C(R^Y)_2$、CH、CD、CR^Y、C＝CH_2、C＝CD_2、C＝$C(R^Y)_2$、N-苯基、O、S、S(O)和SO_2组成的组；

[0042] Z选自由CH_2、CD_2、CH-R^Z、CD-R^Z、$C(R^Z)_2$、CH、CD、CR^Z、NH、N-C_{1-4}烷基、N-苯基、O、S、S(O)和SO_2组成的组；

[0043] 每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地选自由卤素、羟基、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤

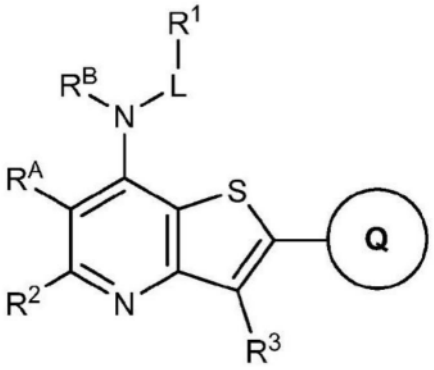
代-C_{1-6}烷氧基、氨基、C_{1-4}烷基-氨基、$(C_{1-4}烷基)_2$-氨基、CO_2H、CO_2C_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)N$(C_{1-6}烷基)_2$、C(O)-杂环基和C(O)NH-苯基组成的组,并且其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z可以结合以形成碳环或杂环;

[0044] n选自由0、1、2和3组成的组;和

[0045] 在化合价允许的情况下,=====独立地代表单键或双键;

[0046] 其中该化合物的形式是其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体或同位素富集形式。

[0047] 一方面包括式(I)的化合物,其中该化合物是式(Ia)的化合物或其形式

[0048] 

(Ia)。

[0049] 另一方面包括式(Ia)的化合物或其形式,其中

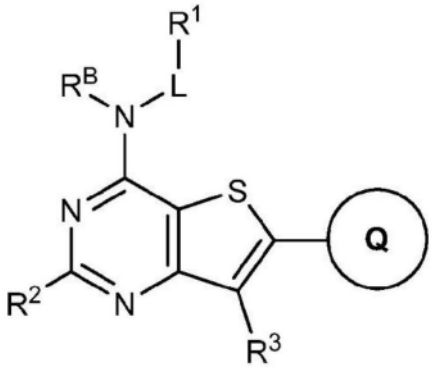
[0050] L是CH_2或CD_2;

[0051] R^A是氢;

[0052] R^B是氢或CH_3;和

[0053] R^2是Cl或CN。

[0054] 一方面包括式(I)的化合物,其中该化合物是式(Ib)的化合物或其形式

[0055] 

(Ib)。

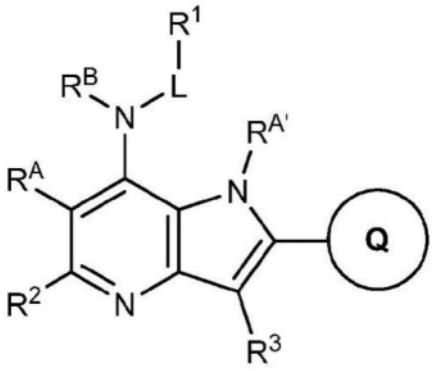
[0056] 另一方面包括式(Ib)的化合物或其形式,其中

[0057] L是CH_2;

[0058] R^B是氢;和

[0059] R^2是Cl。

[0060] 一方面包括式(I)的化合物,其中该化合物是式(Ic)的化合物或其形式

[0061] 

(Ic)。

[0062] 另一方面包括式(Ic)的化合物或其形式,其中

[0063] L是CH_2;

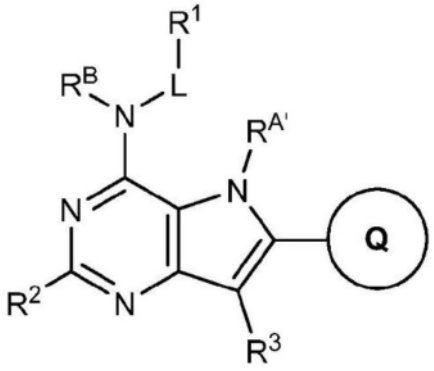
[0064] R^A是氢;

[0065] $R^{A'}$是CH_3或CHF_2;

[0066] R^B是氢;和

[0067] R^2是Cl。

[0068] 一方面包括式(I)的化合物,其中该化合物是式(Id)的化合物或其形式

[0069] 

(Id)。

[0070] 另一方面包括式(Id)的化合物或其形式,其中

[0071] L是CH_2;

[0072] $R^{A'}$是CHF_2;

[0073] R^B是氢;和

[0074] R^2是Cl。

[0075] 一方面包括式(I)的化合物,其中A选自由CR^A和N组成的组。

[0076] 另一方面包括式(I)的化合物,其中A是CR^A。

[0077] 另一方面包括式(I)的化合物,其中A是N。

[0078] 一方面包括式(I)的化合物,其中A'选自由S和$NR^{A'}$组成的组。

[0079] 另一方面包括式(I)的化合物,其中A'是S。

[0080] 另一方面包括式(I)的化合物,其中A'是$NR^{A'}$。

[0081] 一方面包括式(I)的化合物,其中L选自由CH_2和CD_2组成的组。

[0082] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^A选自由氢、卤素、C_{1-6}烷基和C_{3-8}环烷基组成的

组。

[0083] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^A是氢。

[0084] 一方面包括式(I)的化合物,其中$R^{A'}$选自由氢、C_{1-4}烷基和卤代-C_{1-4}烷基组成的组。

[0085] 另一方面包括式(I)的化合物,其中$R^{A'}$选自由CH_3和CHF_2组成的组。

[0086] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^B选自由氢和C_{1-6}烷基组成的组。

[0087] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^B选自由氢和CH_3组成的组。

[0088] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^1选自由苯基、杂芳基、C_{3-8}环烷基、CO_2C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基组成的组;

[0089] 其中杂芳基是包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-11元单环或双环芳族碳原子环结构基团;

[0090] 其中C_{3-8}环烷基是饱和或部分不饱和的单环或双环系统;

[0091] 其中苯基、杂芳基和C_{3-8}环烷基被0、1、2、3或4个独立选择的R^{1a}取代基取代。

[0092] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是被0、1、2、3或4个独立选择的R^{1a}取代基取代的苯基。

[0093] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是未取代的苯基。

[0094] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是被一个R^{1a}取代基取代的苯基。

[0095] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是被0、1、2、3或4个独立选择的R^{1a}取代基取代的杂芳基,

[0096] 其中杂芳基是含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-11元单环或双环芳族碳原子环结构基团;

[0097] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是未取代的杂芳基,

[0098] 其中杂芳基是含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-11元单环或双环芳族碳原子环结构基团。

[0099] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是杂芳基,所述杂芳基选自呋喃基、噻吩基(thiophenyl)、1H-吡唑基、1H-咪唑基、异噁唑基、1,3-噻唑基、1,3-噁唑基、四唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并呋喃基和喹啉基,其中杂芳基被0、1、2、3或4个独立选择的R^{1a}取代基取代。

[0100] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是杂芳基,所述杂芳基选自呋喃基和噻吩基,其中所述杂芳基被0、1、2、3或4个独立选择的R^{1a}取代基取代。

[0101] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是未取代的杂芳基,所述未取代的杂芳基选自呋喃基、噻吩基、1,3-噻唑基、1,3-噁唑基和吡啶基。

[0102] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是杂芳基,所述杂芳基选自呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基(thiophen-2-yl)、噻吩-3-基、1H-吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1H-咪唑-1-基、1H咪唑-4-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3-噁唑-4-基、1,3-噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、四唑-5-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,3-噻二唑-4-基、1,2,3-噻二唑-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-5-基和喹啉-4-基,其中所述杂芳基被0、1、2、3或4个独立选择的R^{1a}取代基取代。

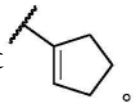
[0103] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是杂芳基,所述杂芳基选自呋喃-2-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噁唑-2-基和吡啶-4-基,其中所述杂芳基被0、1、2、3或4个独立选择的R^{1a}取代基取代。

[0104] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是未取代的杂芳基,所述未取代的杂芳基选自呋喃-2-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、1,3-噻唑-2-基、1,3-噁唑-2-基和吡啶-4-基。

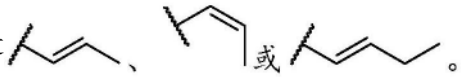
[0105] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是CO_2C_{1-6}烷基。

[0106] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是CO_2CH_3。

[0107] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是C_{3-8}环烷基,其中C_{3-8}环烷基是被0、1、2、3或4个独立选择的R^{1a}取代基取代的饱和或部分不饱和的单环或双环系统。

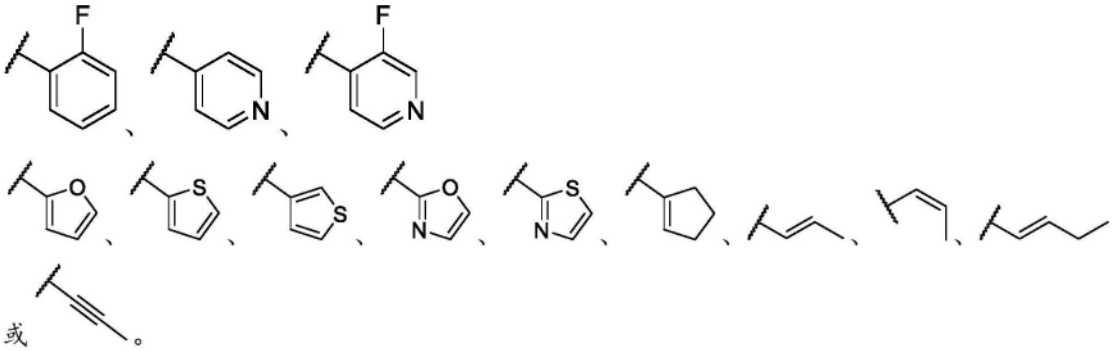
[0108] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是。

[0109] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是C_{2-6}烯基。

[0110] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是。

[0111] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是C_{2-6}炔基。

[0112] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是。

[0113] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^1是苯基、CO_2CH_3、

[0114] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^{1a}选自由氰基、卤素、羟基、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、氘代-C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基组成的组。

[0115] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^{1a}是卤素。

[0116] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^{1a}是选自氟、氯、溴和碘的卤素。

[0117] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^{1a}是氟。

[0118] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^2选自由氢、氰基、卤素、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基-C_{2-6}炔基和羟基-C_{2-6}炔基组成的组。

[0119] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^2是氰基。

[0120] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^2是卤素。

[0121] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^2是选自氟、氯、溴和碘的卤素。

[0122] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^2是氯。

[0123] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^3选自由氢、氰基、卤素、羟基、SH、C_{1-6}烷基、卤

代-C_{1-6}烷基、羟基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代-C_{1-6}烷氧基、硫代-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基-C_{2-6}炔基、羟基-C_{2-6}炔基、$(CH_3)_3Si$-C_{2-6}炔基、杂芳基-C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基、苯基和杂芳基组成的组，

[0124] 其中杂芳基是含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-11元单环或双环芳族碳原子环结构基团，和

[0125] 其中C_{3-8}环烷基、苯基和杂芳基各自独立地被0、1、2、3或4个独立选择的R^{3a}取代基取代。

[0126] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3选自由氢、氰基、卤素、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、羟基-C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基-C_{2-6}炔基、羟基-C_{2-6}炔基、$(CH_3)_3Si$-C_{2-6}炔基、杂芳基-C_{2-6}炔基、C_{3-8}环烷基和苯基组成的组，

[0127] 其中杂芳基是含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-11元单环或双环芳族碳原子环结构基团，和

[0128] 其中C_{3-8}环烷基、苯基和杂芳基独立地被0、1、2、3或4个独立选择的R^{3a}取代基取代。

[0129] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是氢。

[0130] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是氰基。

[0131] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是卤素。

[0132] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是选自氟、氯、溴和碘的卤素。

[0133] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是氯。

[0134] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是溴。

[0135] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是碘。

[0136] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基和己基的C_{1-6}烷基。

[0137] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是甲基。

[0138] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是乙基。

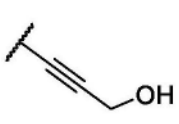
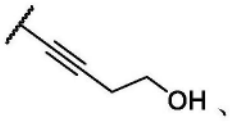
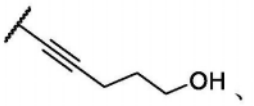
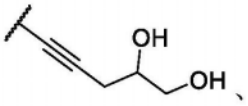
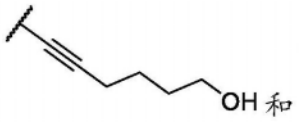
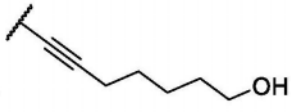
[0139] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是选自由CH_2F、CHF_2、CF_3和CH_2CH_2F组成的组的卤代-C_{1-6}烷基。

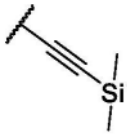
[0140] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是选自CH_2OH的羟基-C_{1-6}烷基。

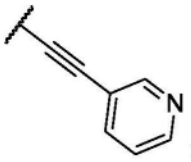
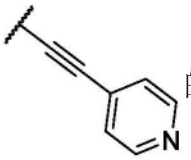
[0141] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是选自CH_2OCHF_2的卤代-C_{1-6}烷氧基。

[0142] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是选自$CH{=}CH_2$和$CH{=}C{=}CH_2$的C_{2-6}烯基。

[0143] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是选自由和组成的组的C_{2-6}炔基。

[0144] 另一方面包括式(I)的化合物，其中R^3是选自由、、、、和组成的组的羟基-C_{2-6}炔基。

[0145] 另一方面包括式(I),其中R^3是选自的$(CH_3)_3Si-C_{2-6}$炔基。

[0146] 另一方面包括式(I),其中R^3是选自和的杂芳基-C_{2-6}炔基,其中杂芳基环被0、1、2、3或4个独立选择的R^{3a}取代基取代。

[0147] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^3是选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基的C_{3-8}环烷基,其被0、1、2、3或4个独立选择的R^{3a}取代基取代。

[0148] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^3是被0、1、2、3或4个独立选择的R^{3a}取代基取代的环丙基。

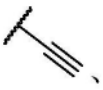
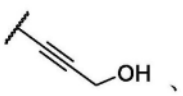
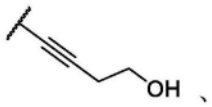
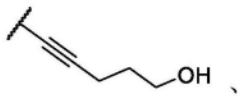
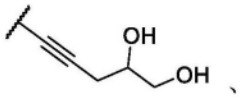
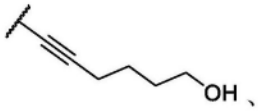
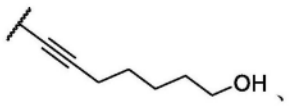
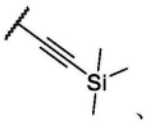
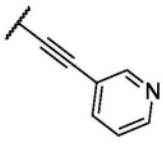
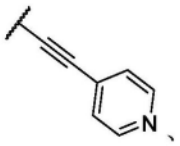
[0149] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^3是未取代的环丙基。

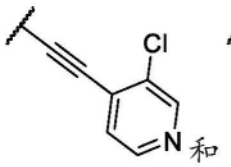
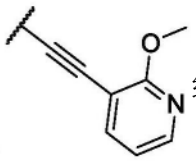
[0150] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^3是被0、1、2、3或4个独立选择的R^{3a}取代基取代的苯基。

[0151] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^3是未取代的苯基。

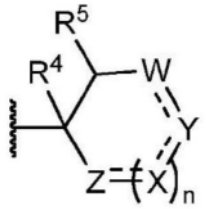
[0152] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^{3a}选自由氰基、卤素、羟基、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、氘代-C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷氧基组成的组。

[0153] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^{3a}选自由Cl和OCH_3组成的组。

[0154] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^3选自由氢、氰基、Cl、Br、I、CH_3、CH_2CH_3、CHF_2、CF_3、CH_2CH_2F、CH_2OH、CH_2OCHF_2、$CH=CH_2$、$CH=C=CH_2$、环丙基、苯基、、、、、、、、、、、组成的组。

[0155] 和

[0156] 一方面包括式(I)的化合物,其中环Q是

[0157] 

[0158] 和其任何立体异构体。

[0159] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^4选自由氢、氰基、卤素、羟基、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和卤代-C_{1-6}烷氧基组成的组。

[0160] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^4选自由氢、卤素和羟基组成的组。

[0161] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^4选自氢。

[0162] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^4是卤素。

[0163] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^4是选自氟、氯、溴和碘的卤素。

[0164] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^4是氟。

[0165] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^4是羟基。

[0166] 一方面包括式(I)的化合物,其中R^5选自由氨基、C_{1-4}烷基-氨基和$(C_{1-4}烷基)_2$-氨基组成的组。

[0167] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^5是氨基。

[0168] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^5是$(C_{1-4}烷基)_2$-氨基。

[0169] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^5是$N_2(CH_3)$。

[0170] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^5是C_{1-4}烷基-氨基。

[0171] 另一方面包括式(I)的化合物,其中R^5是$NH(CH_3)$。

[0172] 一方面包括式(I)的化合物,其中W选自由CH_2、CD_2、CH-R^W、CD-R^W、$C(R^W)_2$和C(O)组成的组。

[0173] 另一方面包括式(I)的化合物,其中W是CH_2。

[0174] 另一方面包括式(I)的化合物,其中W是CD_2。

[0175] 另一方面包括式(I)的化合物,其中W是C(O)。

[0176] 一方面包括式(I)的化合物,其中X选自由CH_2、CD_2、CH-R^X、CD-R^X、$C(R^X)_2$、CH、CD、CR^X、$C=CH_2$、$C=CD_2$、$C=C(R^X)_2$、C(O)、NH、N-C_{1-4}烷基、N-苯基、O、S、S(O)和SO_2组成的组。

[0177] 另一方面包括式(I)的化合物,其中X是CH_2。

[0178] 另一方面包括式(I)的化合物,其中X是CH-R^X。

[0179] 另一方面包括式(I)的化合物,其中X是$C(R^X)_2$。

[0180] 另一方面包括式(I)的化合物,其中X是CH。

[0181] 另一方面包括式(I)的化合物,其中X是CD。

[0182] 另一方面包括式(I)的化合物,其中X是CR^X。

[0183] 另一方面包括式(I)的化合物,其中X是C(O)。

[0184] 另一方面包括式(I)的化合物,其中X是NH。

[0185] 另一方面包括式(I)的化合物,其中X是O。

[0186] 一方面包括式(I)的化合物,其中Y选自由CH_2、CD_2、CH-R^Y、CD-R^Y、$C(R^Y)_2$、CH、CD、CR^Y、$C=CH_2$、$C=CD_2$、$C=C(R^Y)_2$、N-苯基、O、S、S(O)和SO_2组成的组。

[0187] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Y是CH_2。

[0188] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Y是CD_2。

[0189] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Y是CH-R^Y。

[0190] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Y是$C(R^Y)_2$。

[0191] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Y是CH。

[0192] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Y是CD。

[0193] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Y是CR^Y。

[0194] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Y是$C=CH_2$。

[0195] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Y是O。

[0196] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Y是N-C_{1-4}烷基,其中C_{1-4}烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

[0197] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Y是$N-CH_3$。

[0198] 一方面包括式(I)的化合物,其中Z选自由CH_2、CD_2、$CH-R^Z$、$CD-R^Z$、$C(R^Z)_2$、CH、CD、CR^Z、NH、N-C_{1-4}烷基、N-苯基、O、S、S(O)和SO_2组成的组。

[0199] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Z是CH_2。

[0200] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Z是CD_2。

[0201] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Z是$CH-R^Z$。

[0202] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Z是$C(R^Z)_2$。

[0203] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Z是NH。

[0204] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Z是N-苯基。

[0205] 另一方面包括式(I)的化合物,其中Z是O。

[0206] 一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地选自由卤素、羟基、C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代-C_{1-6}烷氧基、氨基、C_{1-4}烷基-氨基、$(C_{1-4}烷基)_2$-氨基、CO_2H、CO_2C_{1-6}烷基、$C(O)NH_2$、$C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$、C(O)-杂环基和C(O)NH-苯基,并且其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z可以结合形成碳环或杂环。

[0207] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是选自氟、氯、溴和碘的卤素。

[0208] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是氟。

[0209] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是羟基。

[0210] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是C_{1-6}烷基。

[0211] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是甲基。

[0212] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是C_{1-6}烷氧基。

[0213] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是甲氧基。

[0214] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是CO_2H。

[0215] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是CO_2C_{1-6}烷基。

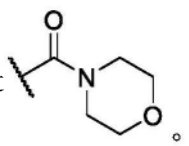
[0216] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是$CO_2CH_2CH_3$。

[0217] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是$C(O)NH_2$。

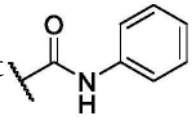
[0218] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是$C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$。

[0219] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是$C(O)N(CH_3)_2$。

[0220] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是C(O)-杂环基。

[0221] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是。

[0222] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是C(O)NH-苯基。

[0223] 另一方面包括式(I)的化合物,其中每个R^W、R^X、R^Y、R^Z独立地是。

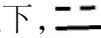
[0224] 一方面包括式(I)的化合物,其中n选自由0、1、2和3组成的组。

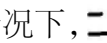
[0225] 另一方面包括式(I)的化合物,其中n是0。

[0226] 另一方面包括式(I)的化合物,其中n是1。

[0227] 另一方面包括式(I)的化合物,其中n是2。

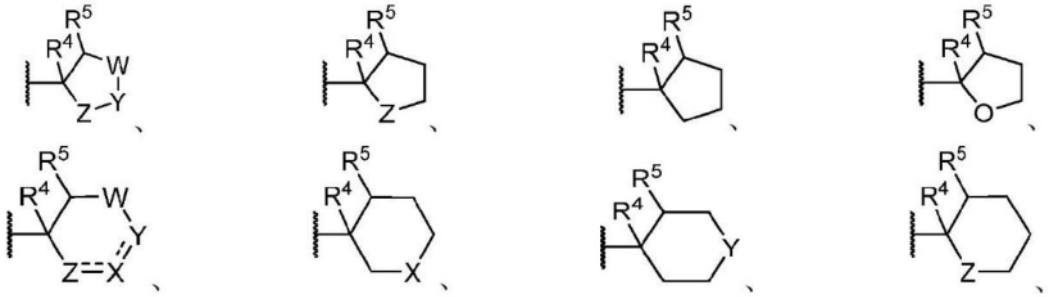
[0228] 另一方面包括式(I)的化合物,其中n是3。

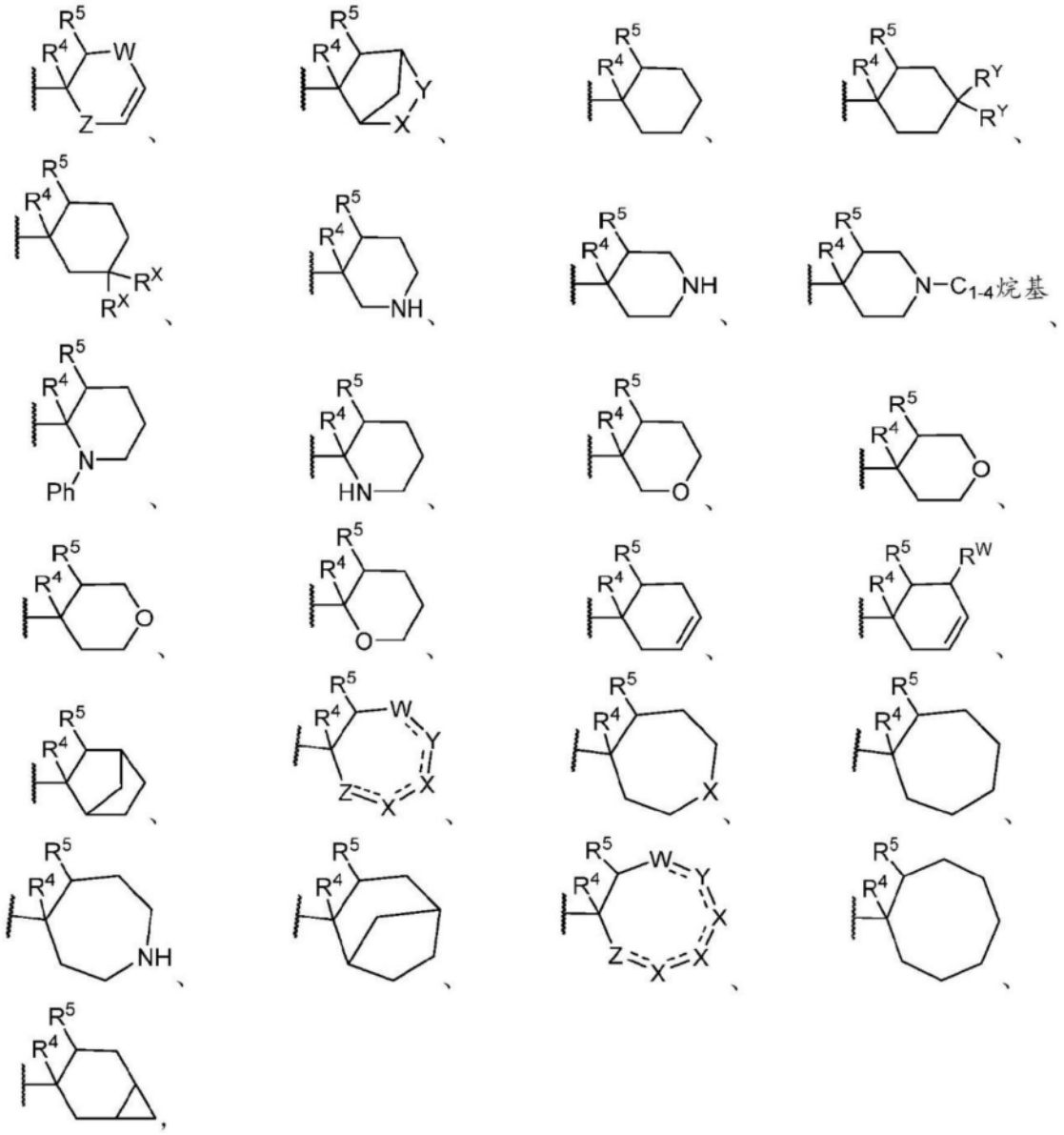
[0229] 一方面包括式(I)的化合物,其中在化合价允许的情况下,独立地代表单键或双键。

[0230] 另一方面包括式(I)的化合物,其中在化合价允许的情况下,代表单键。

[0231] 另一方面包括式(I)的化合物,其中在化合价允许的情况下,代表双键。

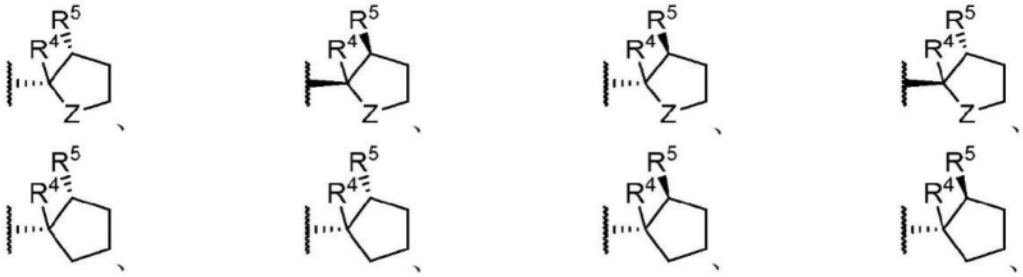
[0232] 一方面包括式(I)的化合物,其中环Q选自由以下项组成的组:

[0233] 

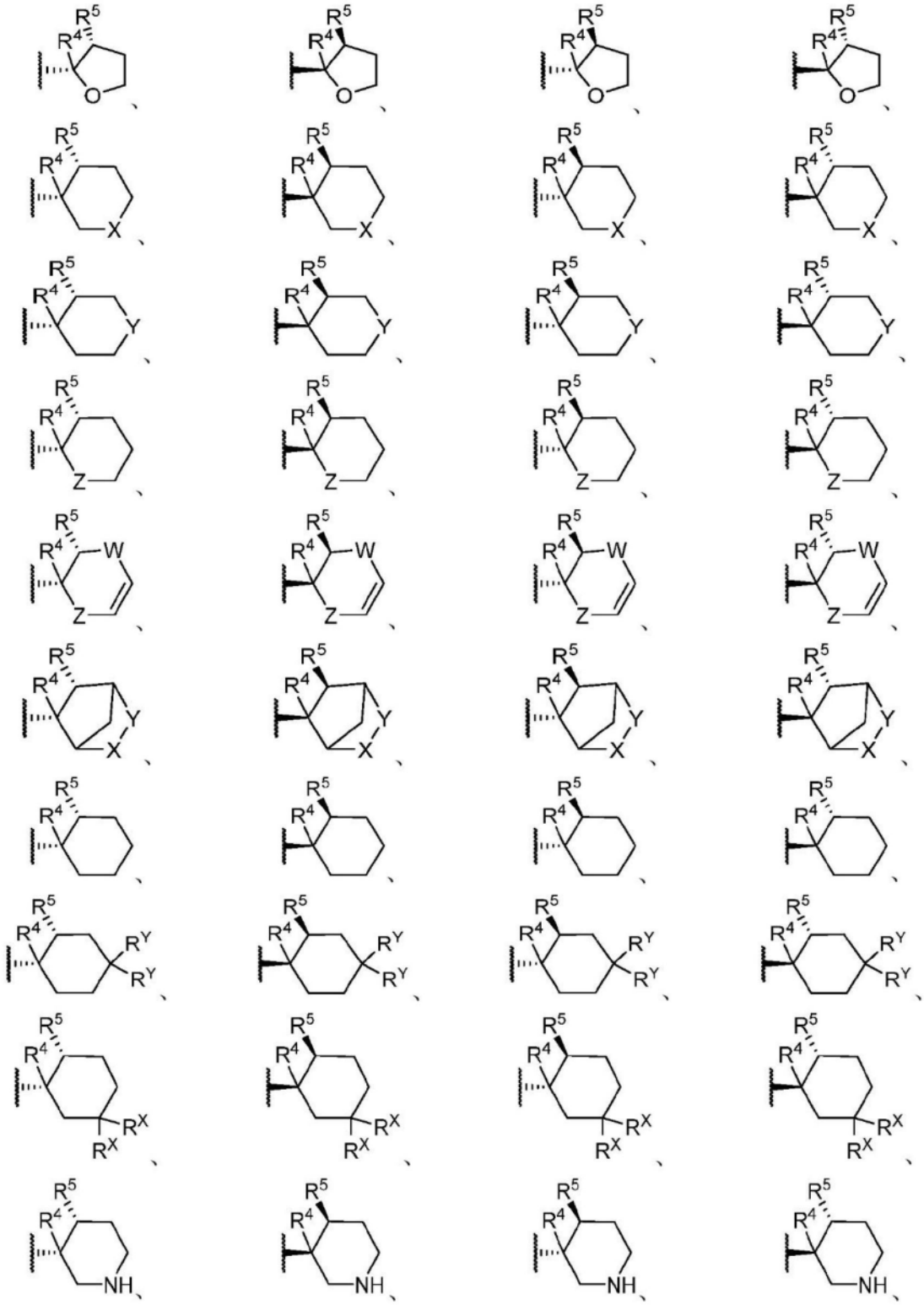
[0234] 

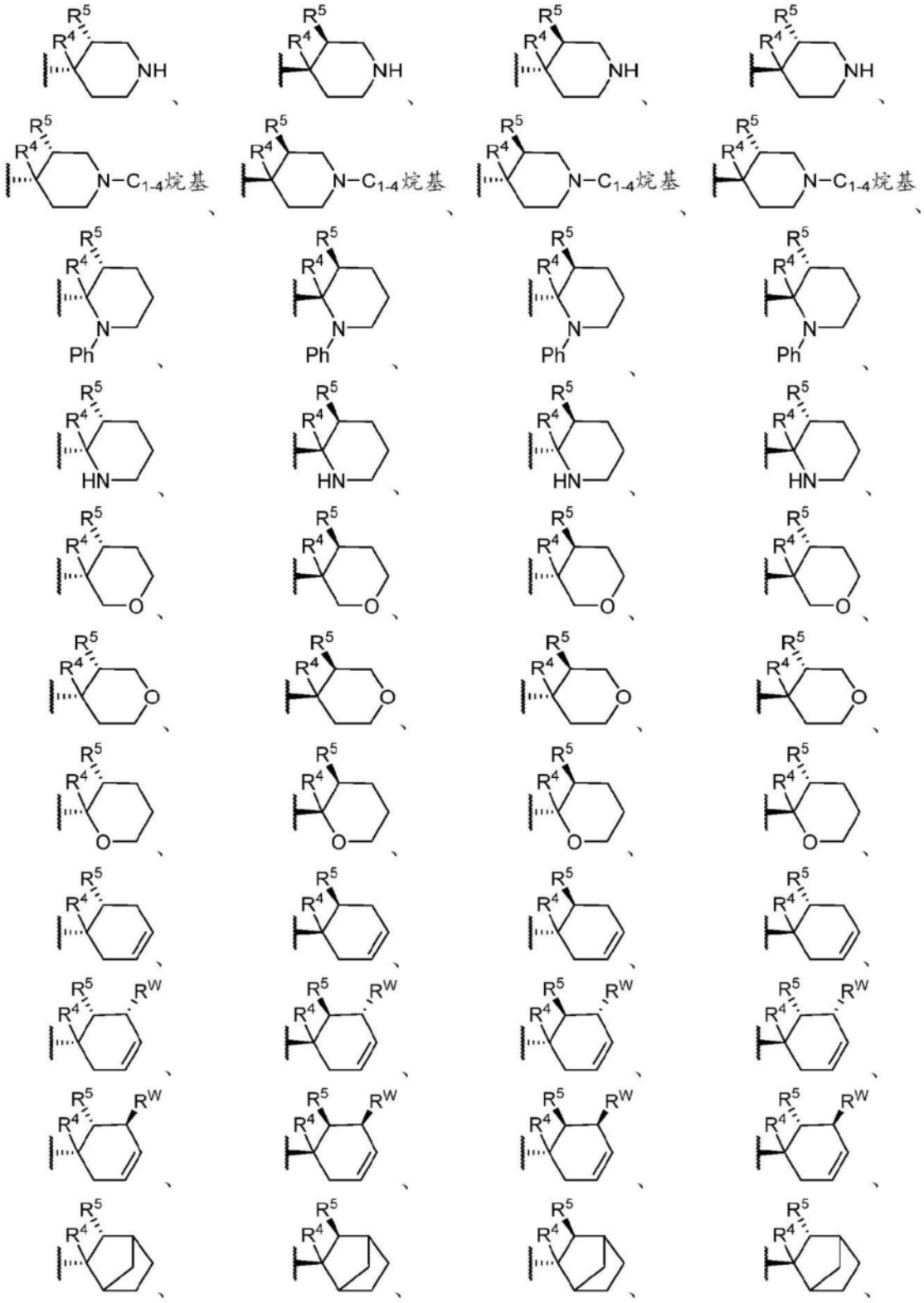
[0235] 和其任何立体异构体。

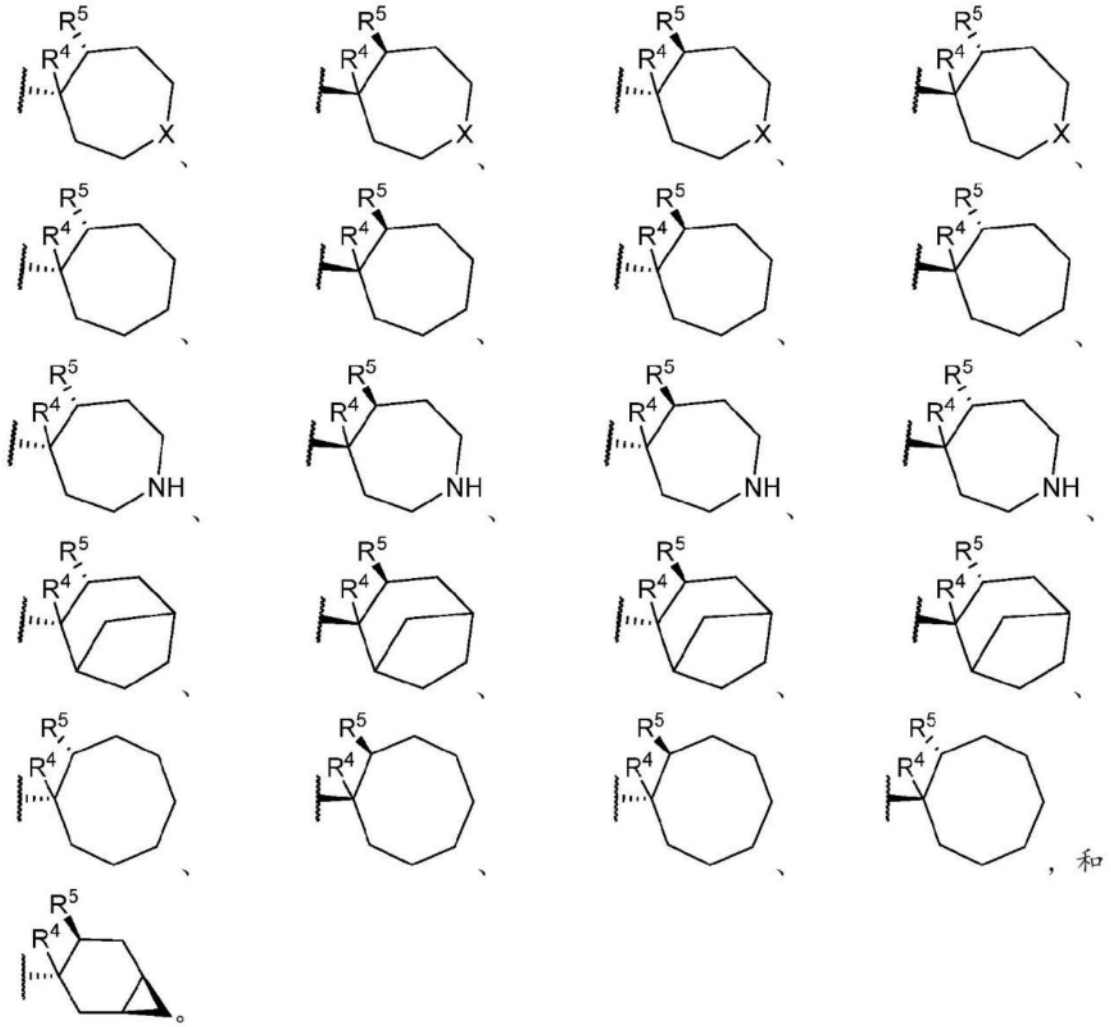
[0236] 一方面包括式(I)的化合物,其中环Q选自由以下项组成的组:

[0237] 

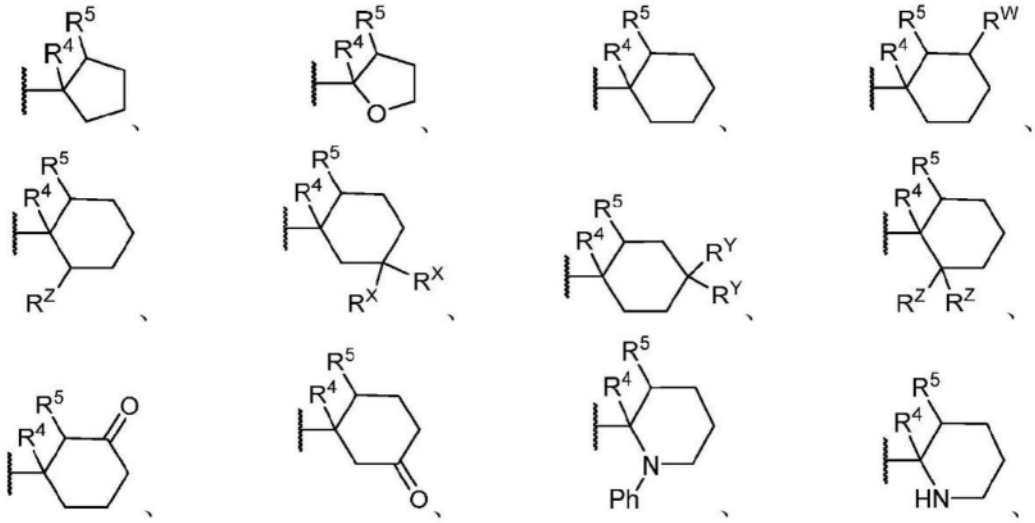
[0238]

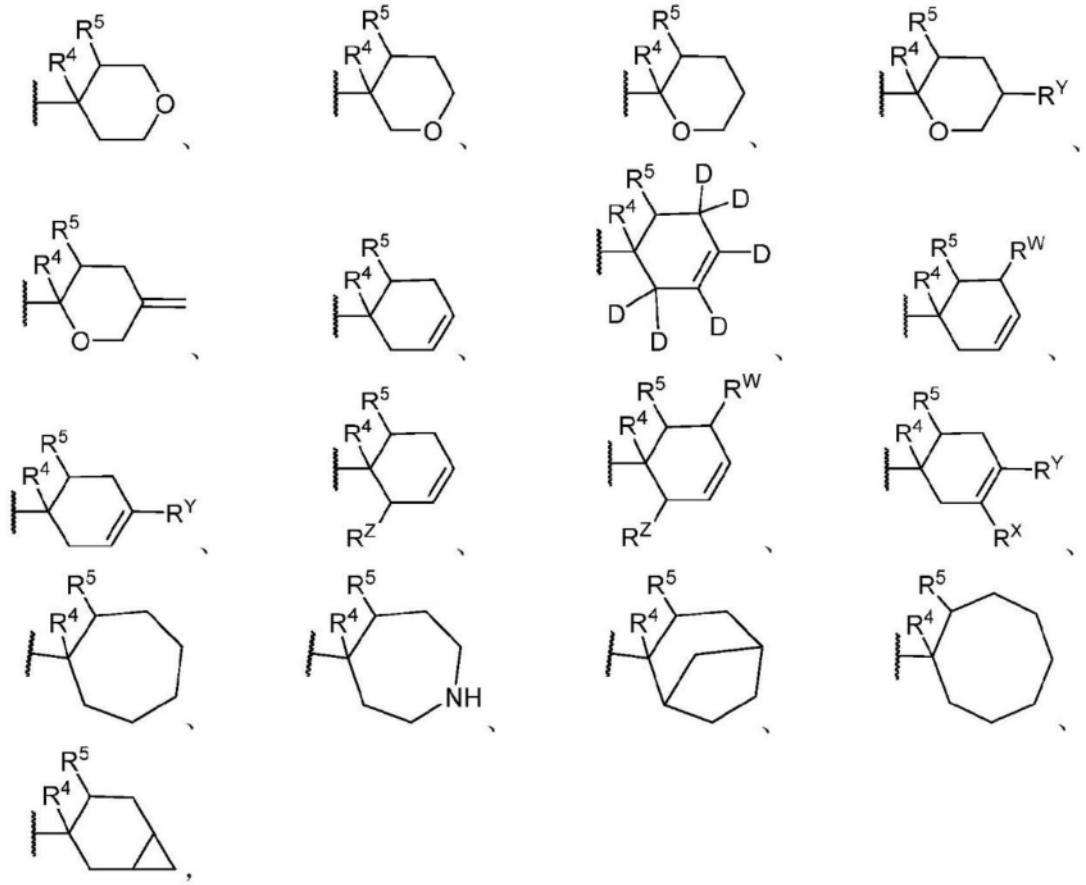


[0239] 

[0240] 

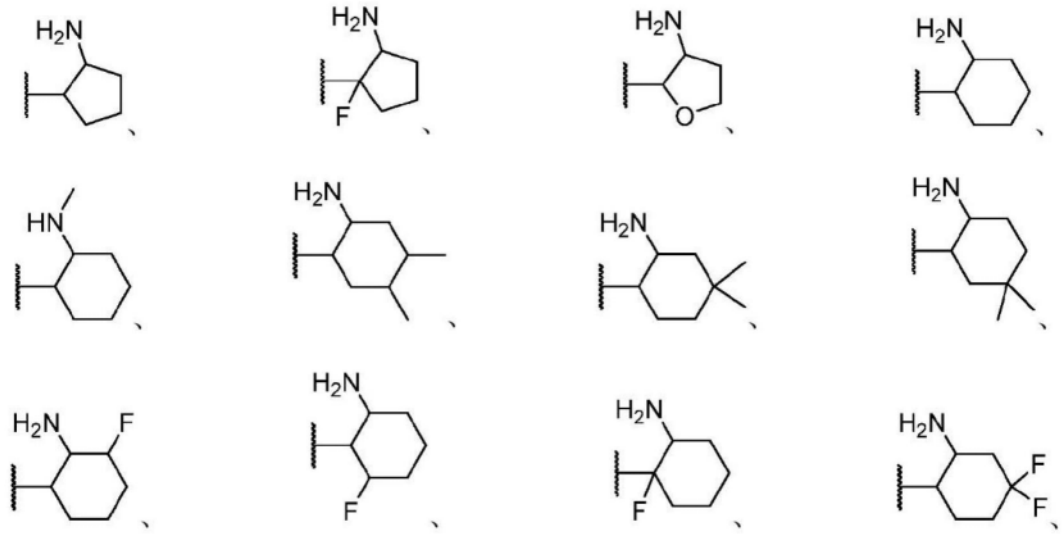
[0241] 一方面包括式(I)的化合物,其中环Q选自由以下项组成的组:

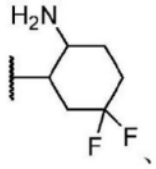
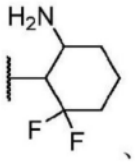
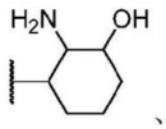
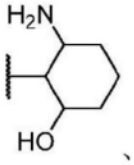
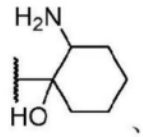
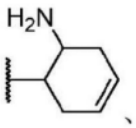
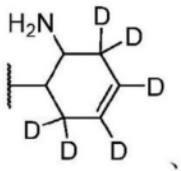
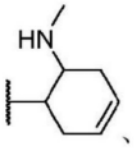
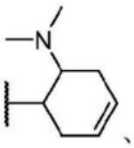
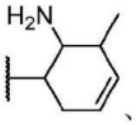
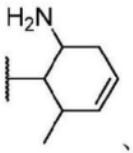
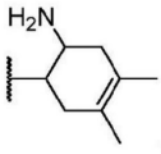
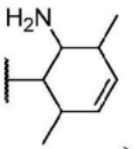
[0242] 

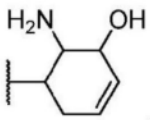
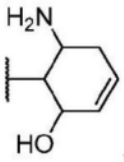
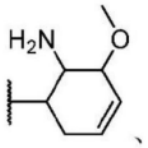
[0243] 

[0244] 和其任何立体异构体。

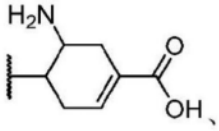
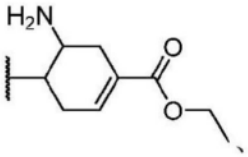
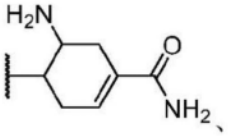
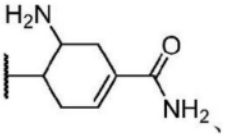
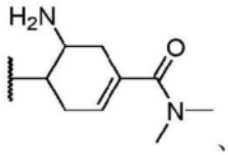
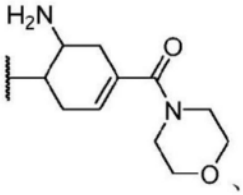
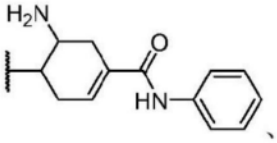
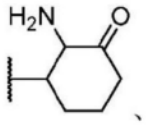
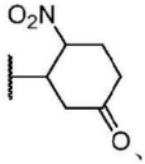
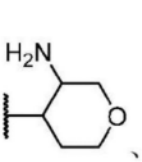
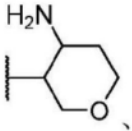
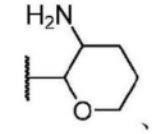
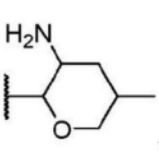
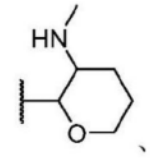
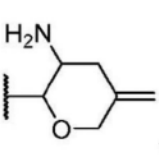
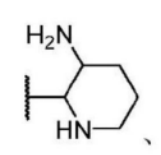
[0245] 一方面包括式(I)的化合物,其中环Q选自由以下项组成的组:

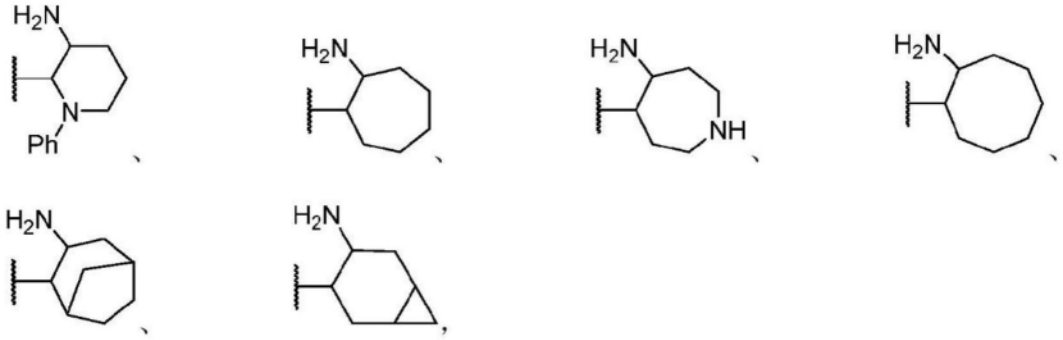
[0246] 

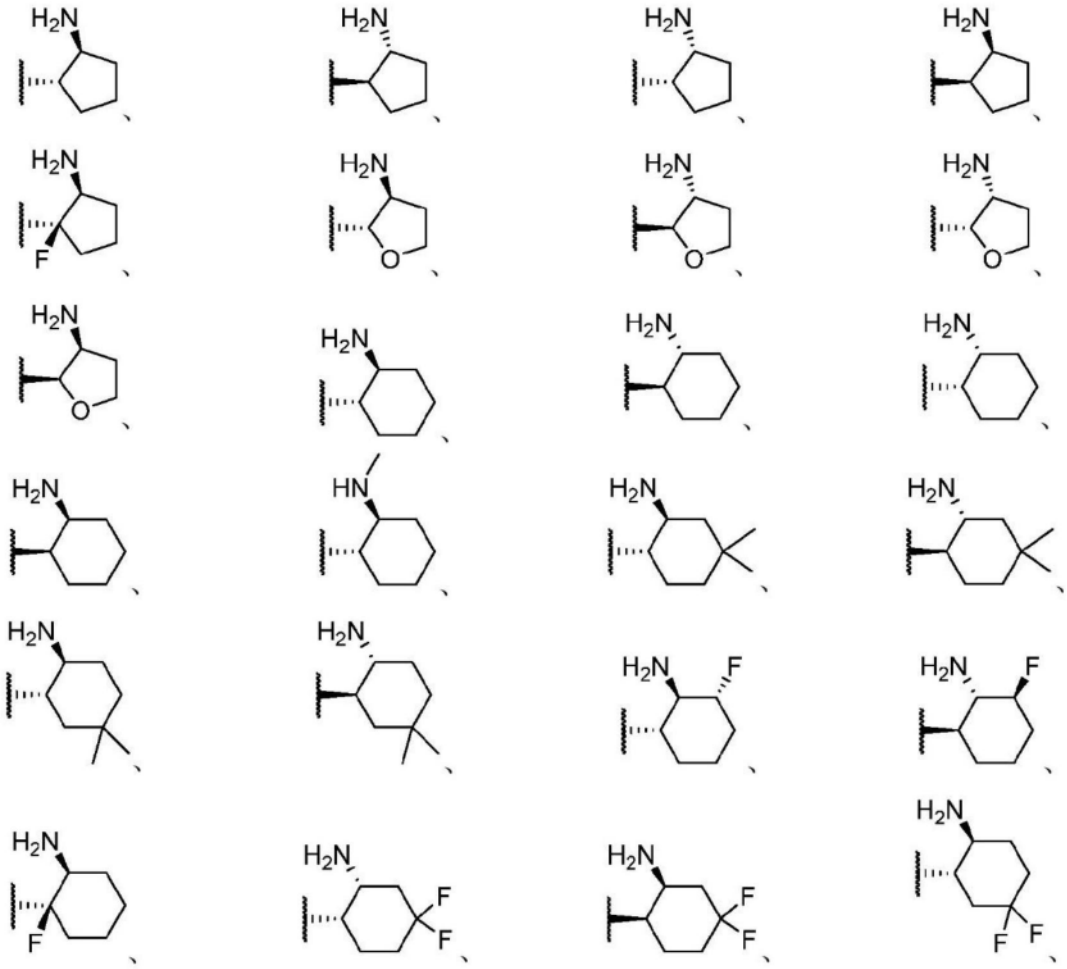
[0247]

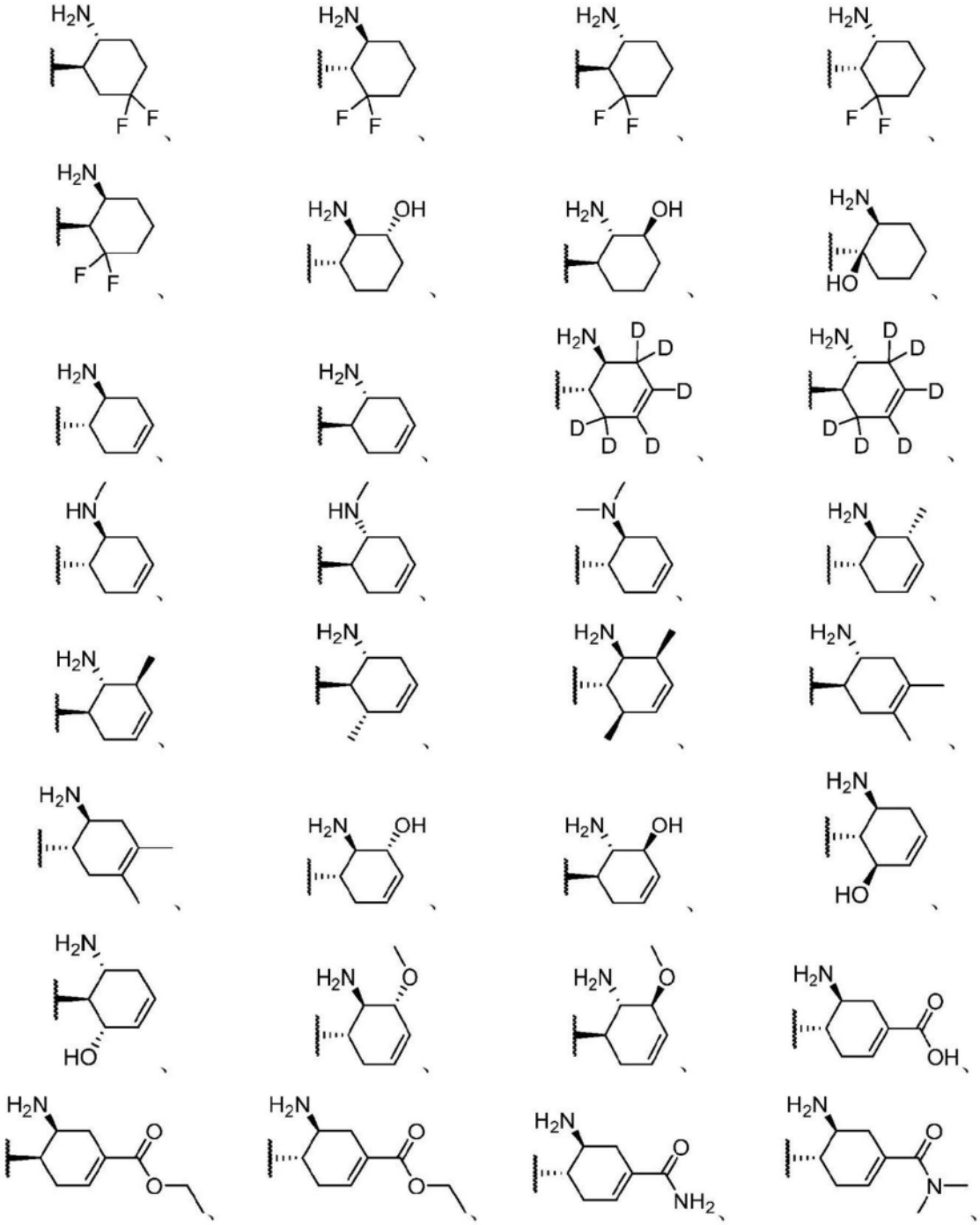
[0248] 

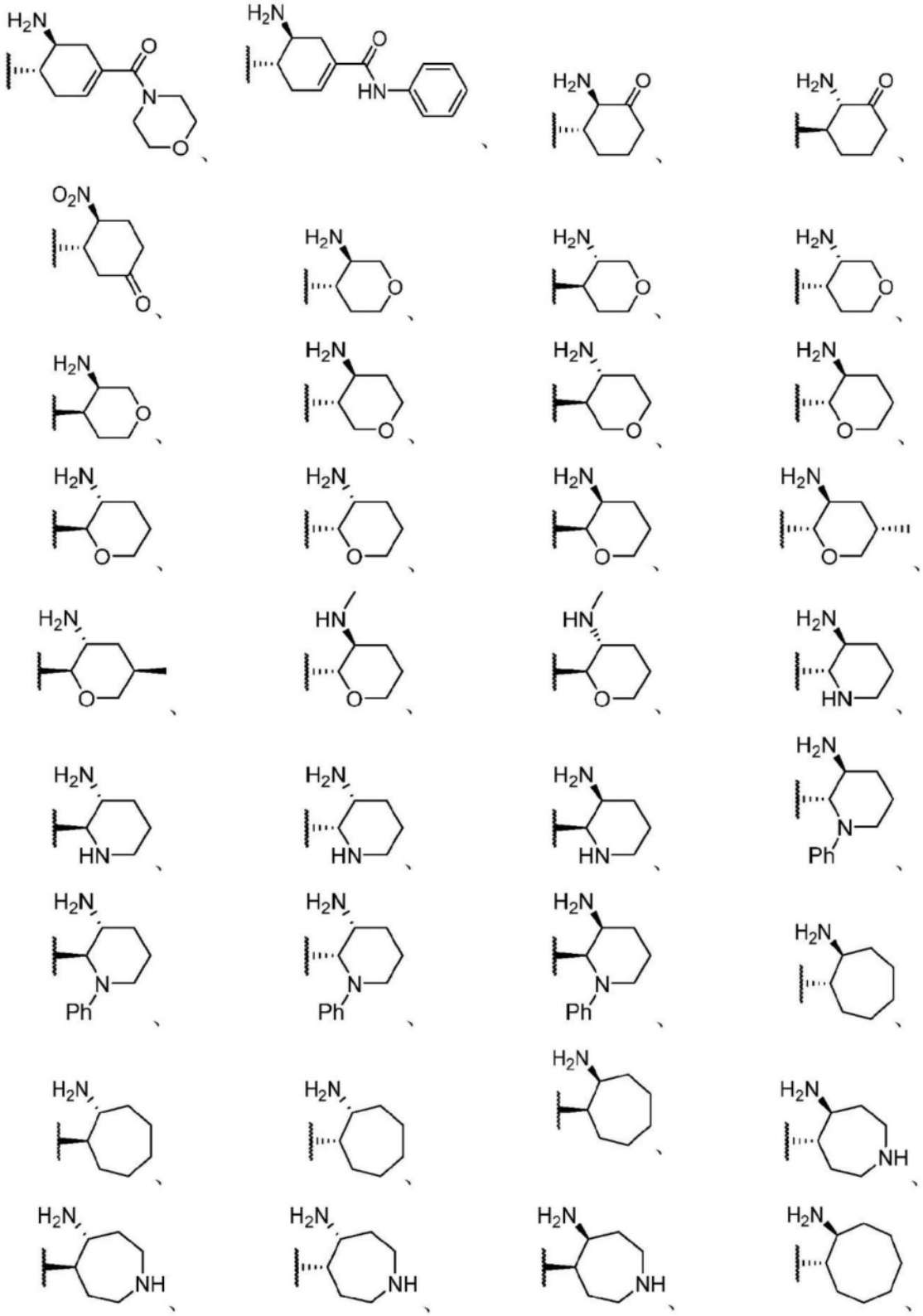
[0249] 和其任何立体异构体。

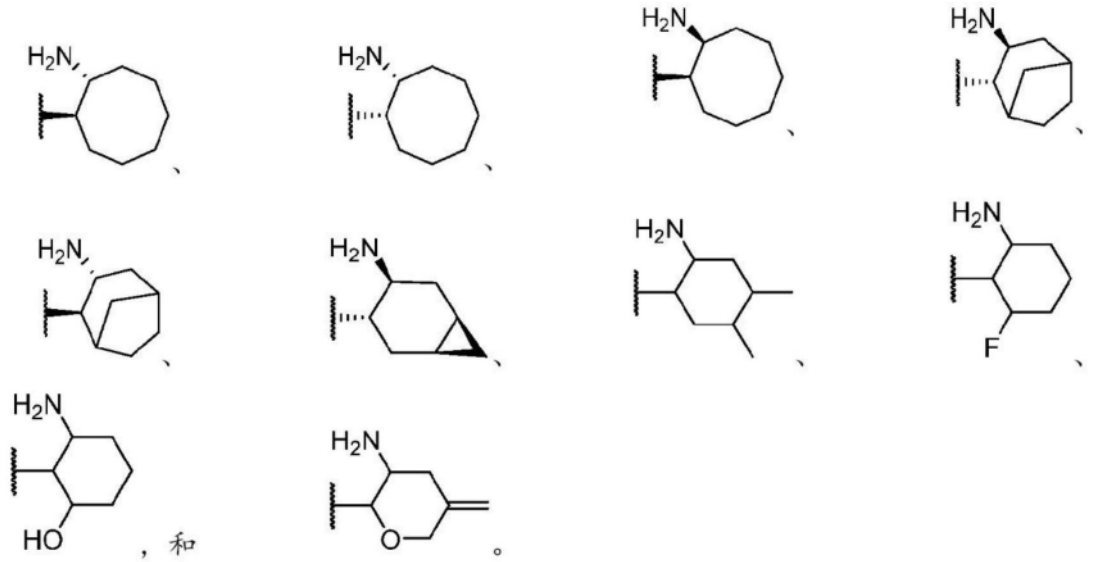
[0250] 一方面包括式(I)的化合物,其中环Q选自由以下项组成的组:

[0251] 

[0252]



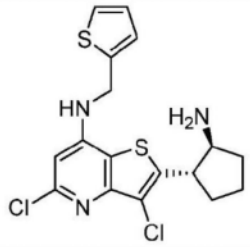
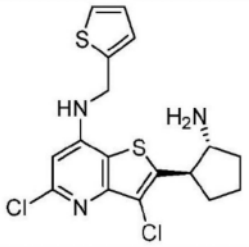
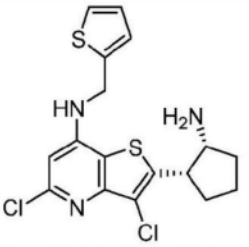
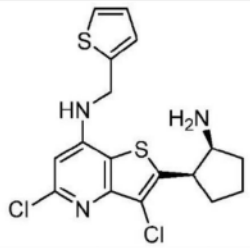
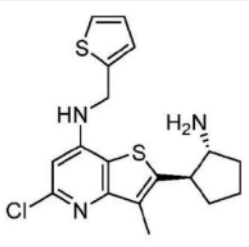
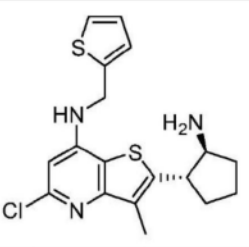
[0253] 

[0254] 

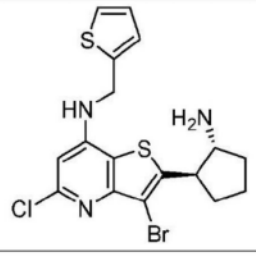
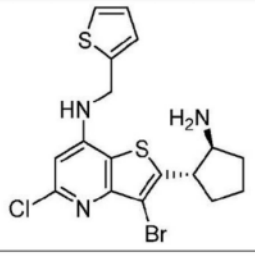
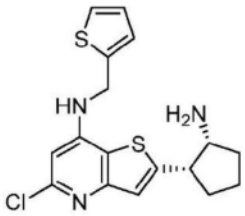
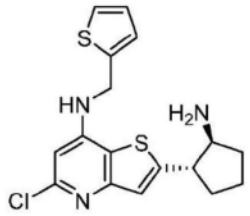
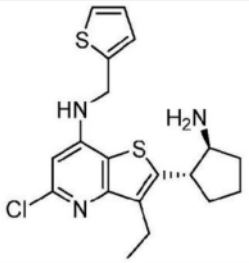
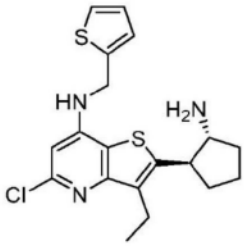
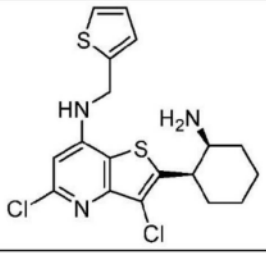
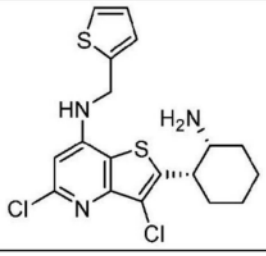
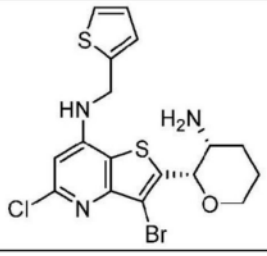
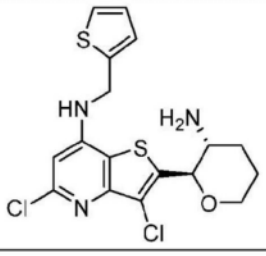
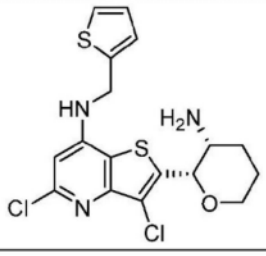
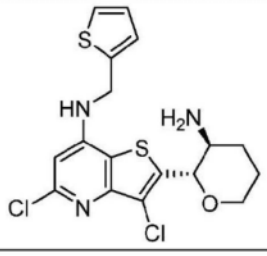
，和。

[0255] 一方面包括式(I)的化合物或其形式,所述化合物选自由以下项组成的组,其中“#”表示该化合物是对映异构体的外消旋混合物,其中“&”表示该化合物可以相反的对映异构体存在：

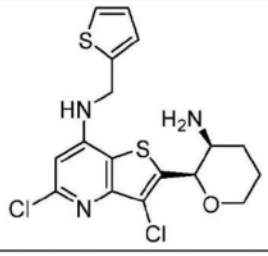
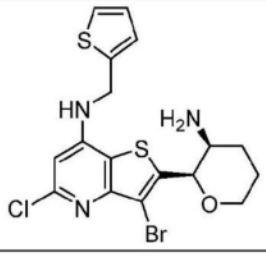
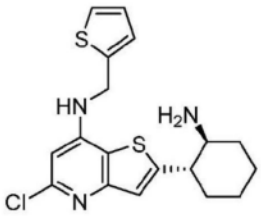
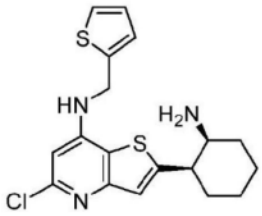
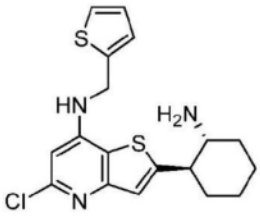
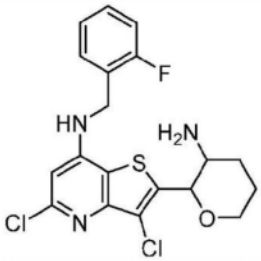
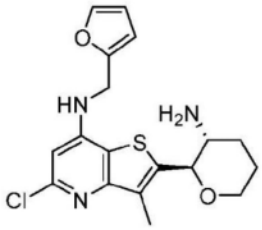
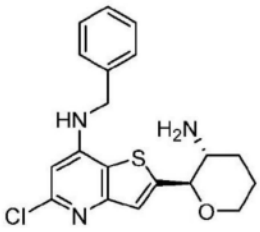
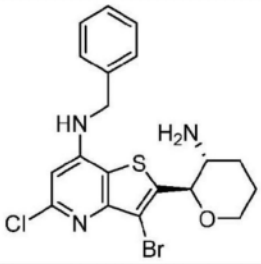
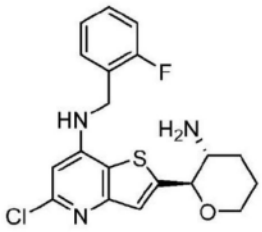
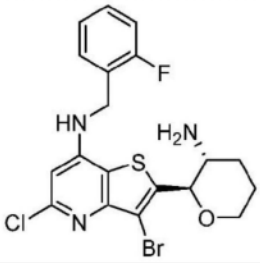
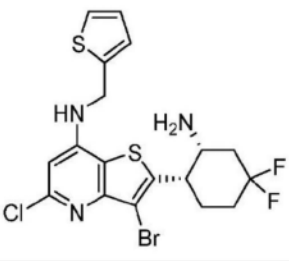
[0256]

		
1	2	3
		
4	5	6

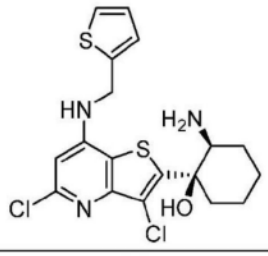
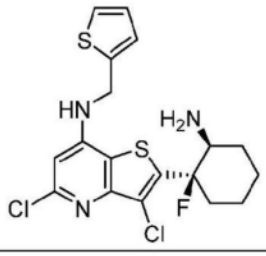
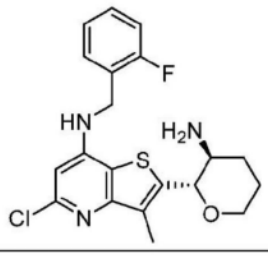
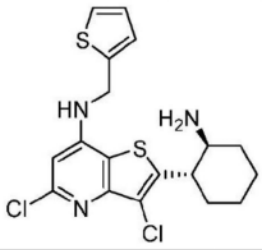
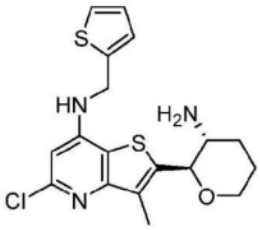
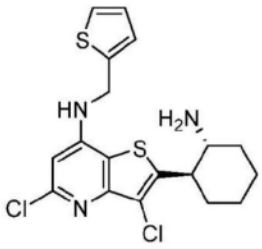
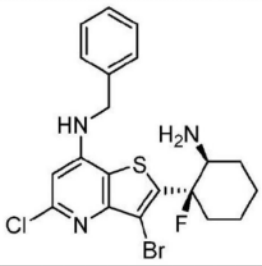
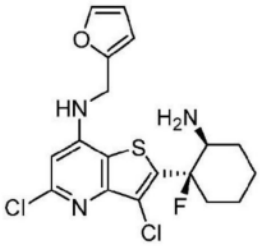
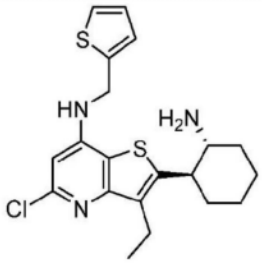
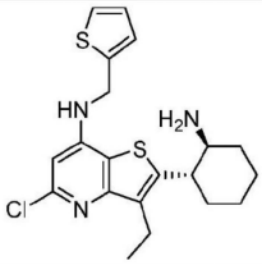
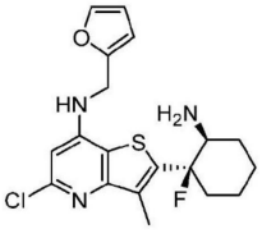
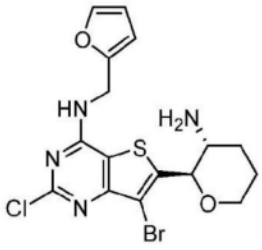
[0257]

		
7	**8**	**9**
		
10	**11**	**12**
		
13	**14**	**15**
		
16	**17**	**18**

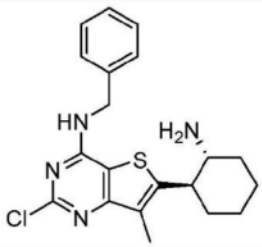
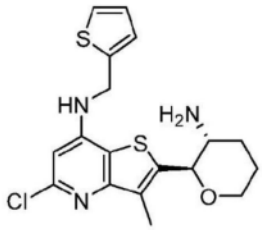
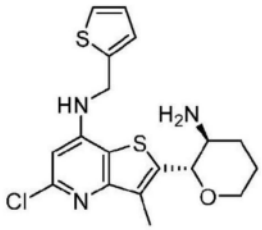
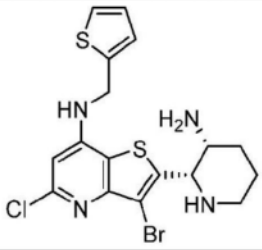
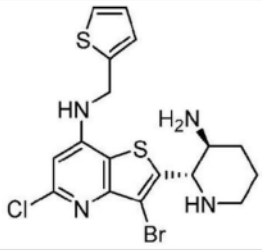
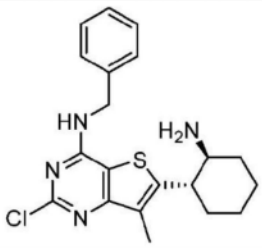
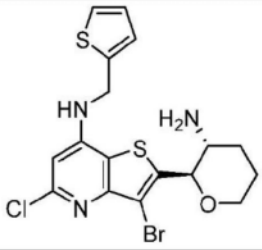
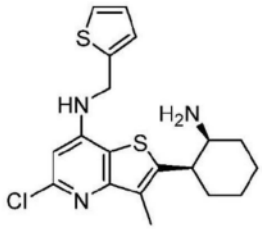
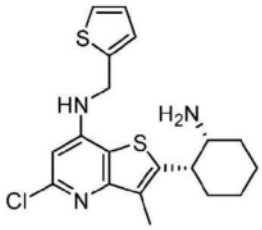
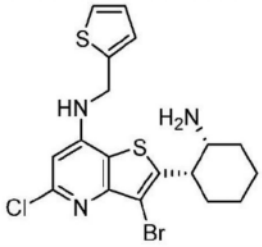
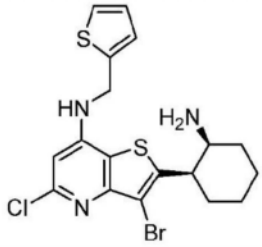
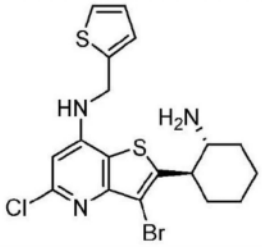
[0258]

		
19	**20#**	**21**
		
22	**23**	**24**
		
25#	**26#**	**27**
		
28#	**29#**	**30#**

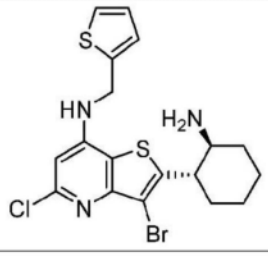
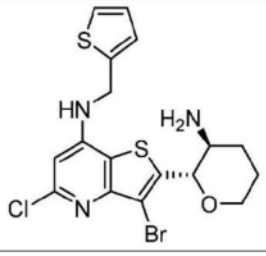
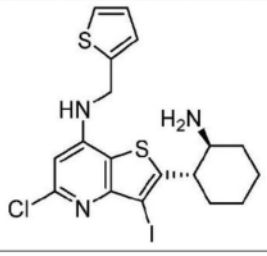
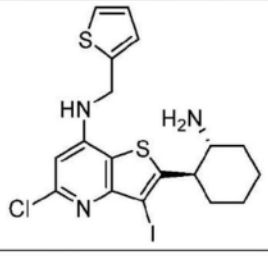
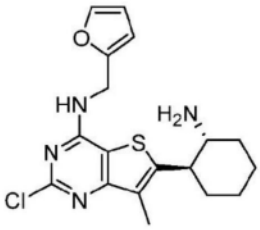
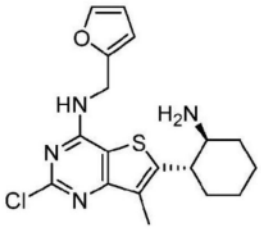
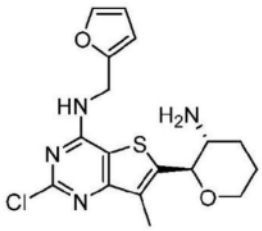
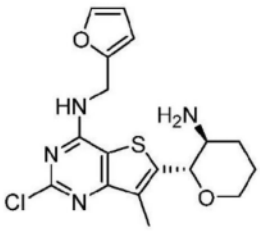
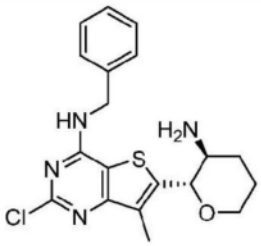
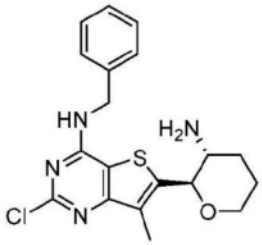
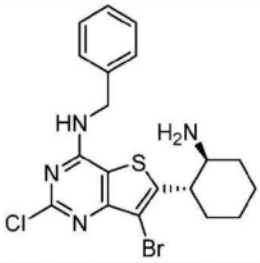
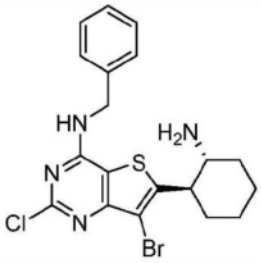
[0259]

		
31	**32**	**33**
		
34&	**35&**	**36&**
		
37	**38**	**39&**
		
40&	**41**	**42&**

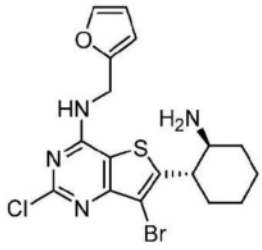
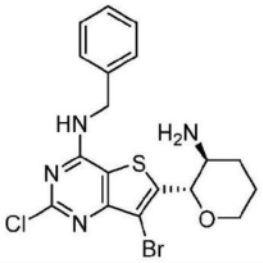
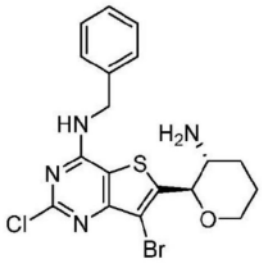
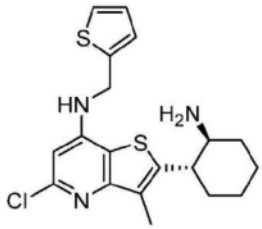
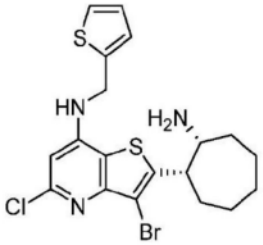
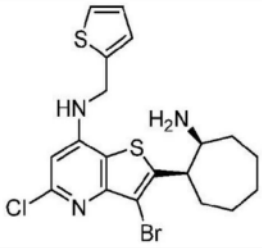
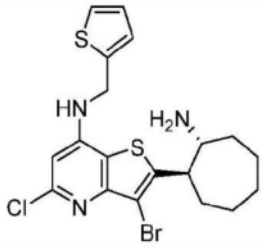
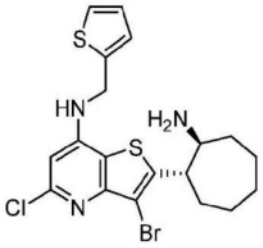
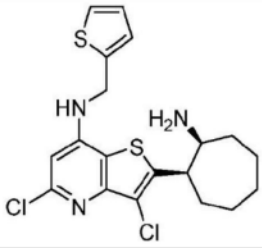
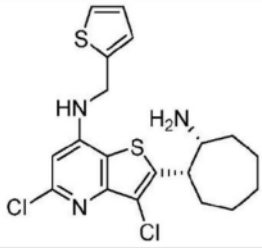
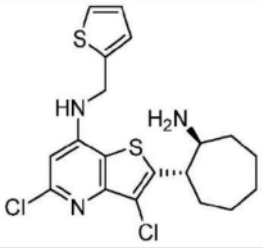
[0260]

		
43&	**44&**	**45&**
		
46#	**47#**	**48&**
		
49	**50**	**51**
		
52	**53**	**54**

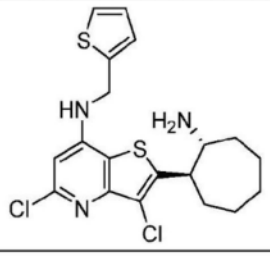
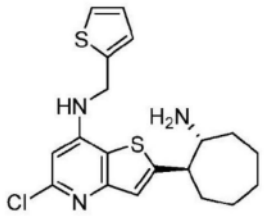
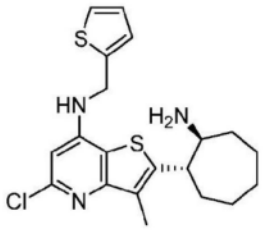
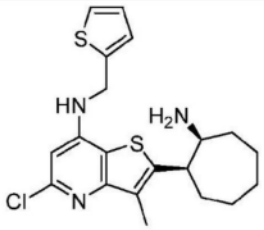
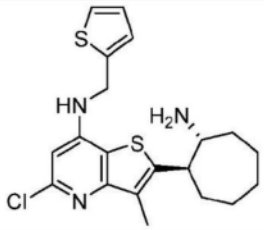
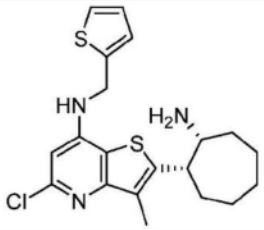
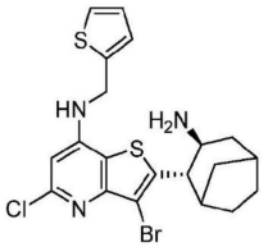
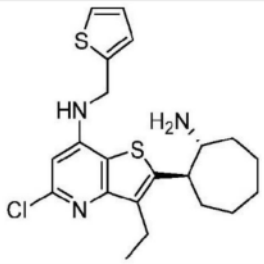
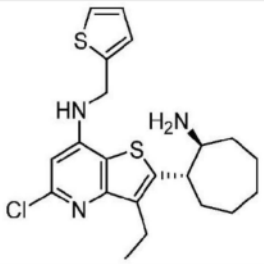
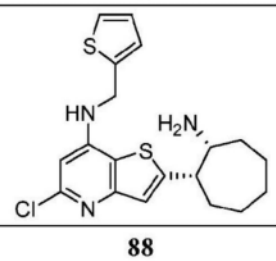
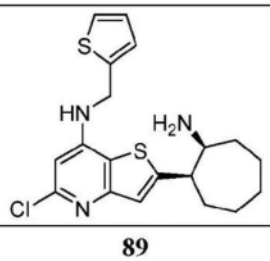
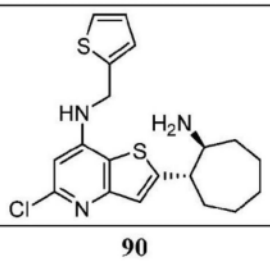
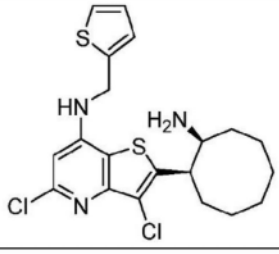
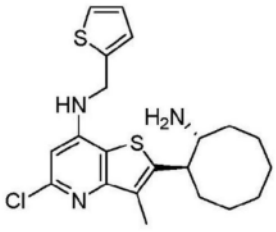
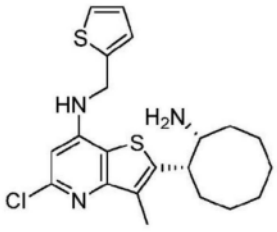
[0261]

		
55	**56**	**57**
		
58	**59**	**60**
		
61	**62**	**63**
		
64	**65**	**66**

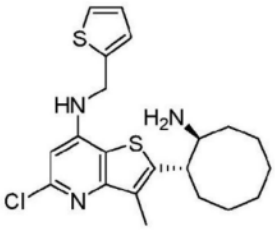
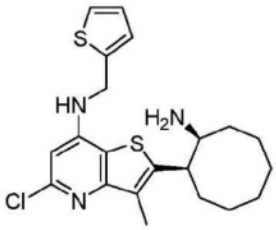
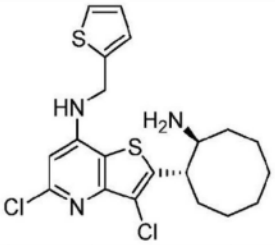
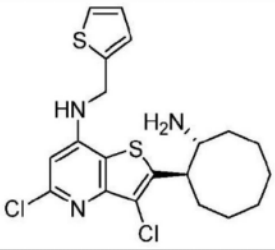
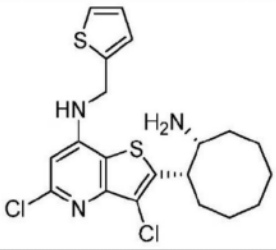
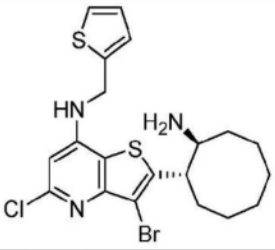
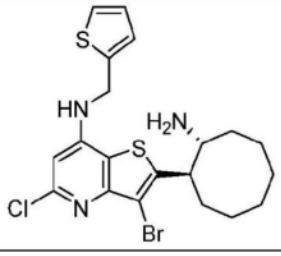
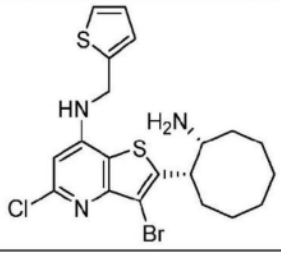
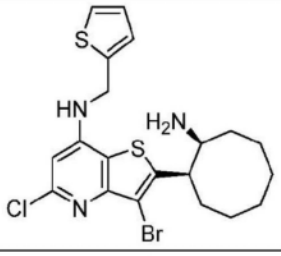
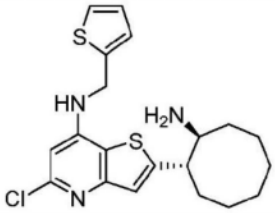
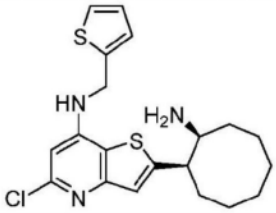
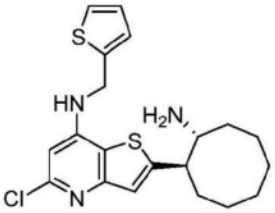
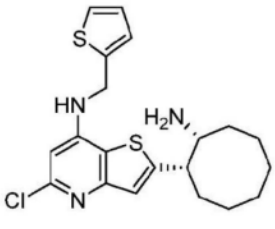
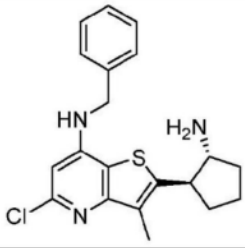
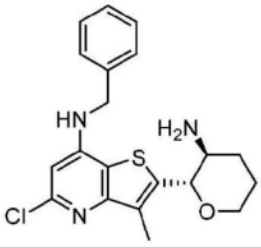
[0262]

		
67	**68**	**69**
		
70	**71**	**72**
		
73	**74**	**75**
		
76	**77**	**78**

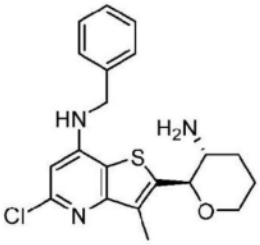
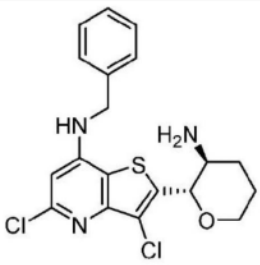
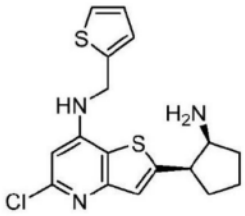
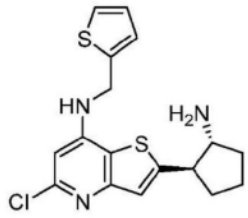
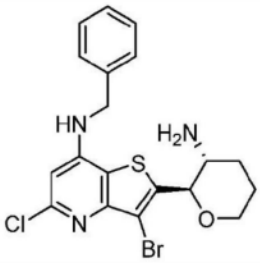
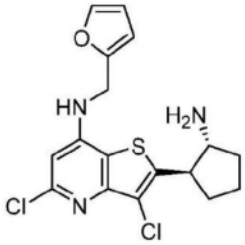
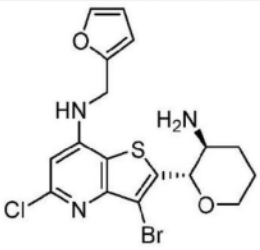
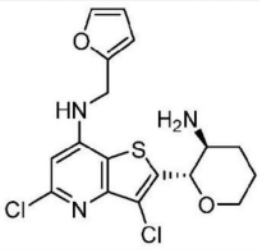
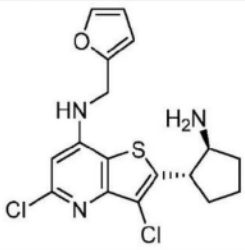
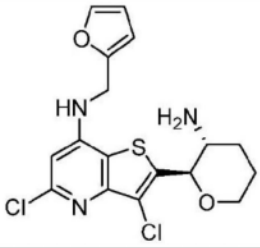
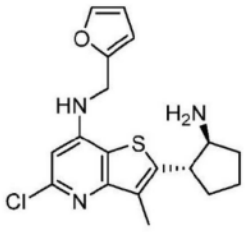
[0263]

		
79	**80**	**81**
		
82	**83**	**84**
		
85#	**86&**	**87&**
		
88	**89**	**90**
		
91	**92**	**93**

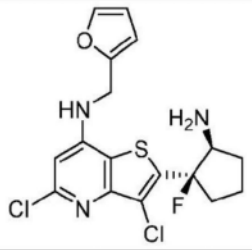
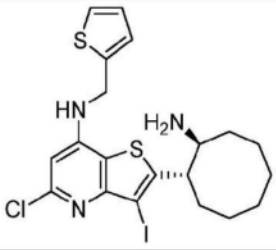
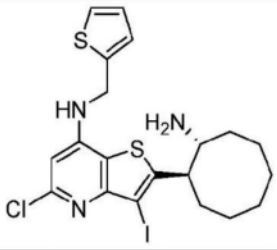
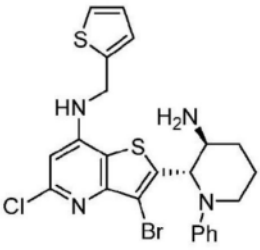
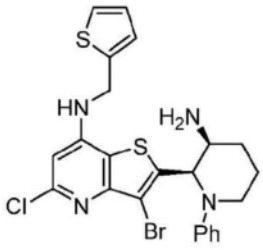
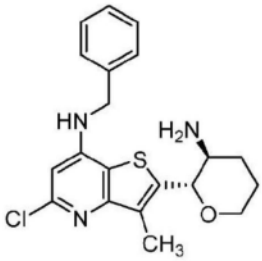
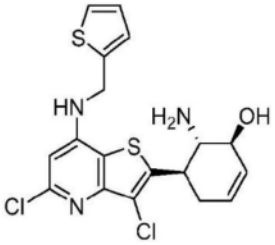
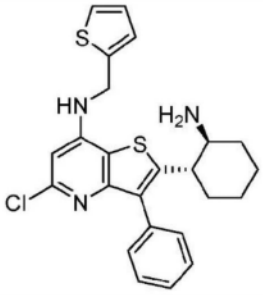
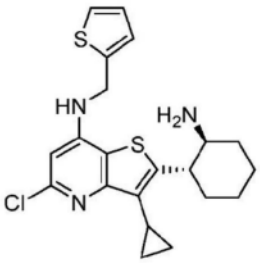
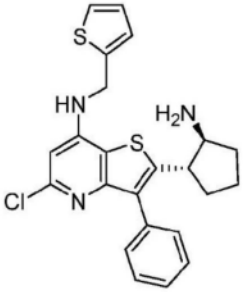
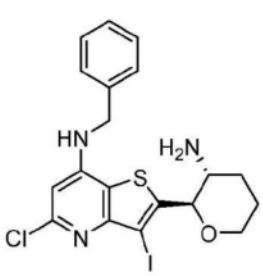
[0264]

		
94	**95**	**96**
		
97	**98**	**99**
		
100	**101**	**102**
		
103	**104**	**105**
		
106	**107**	**108**

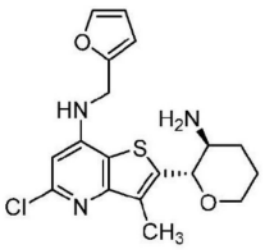
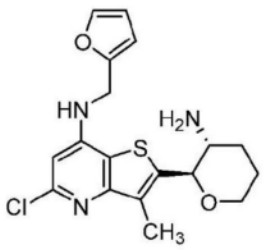
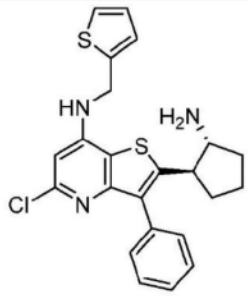
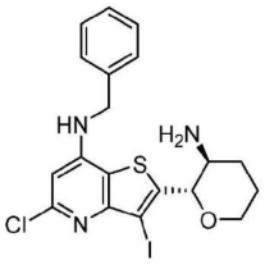
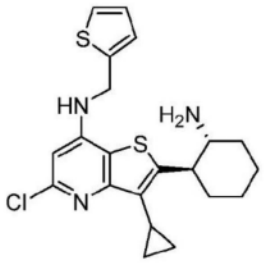
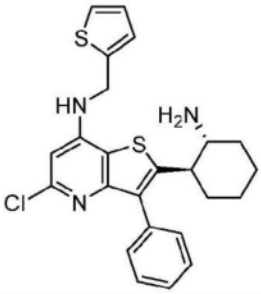
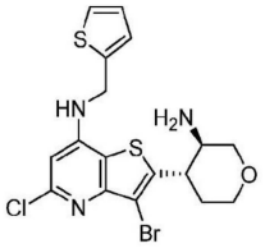
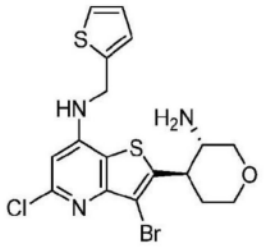
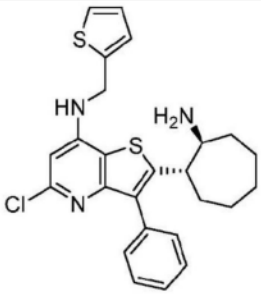
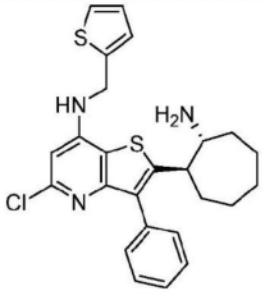
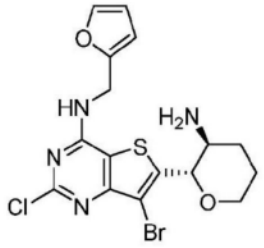
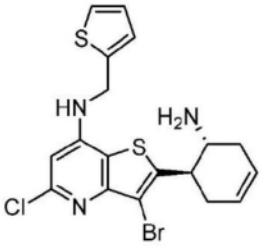
[0265]

		
109	**110**	**111**
		
112	**113**	**114**
		
115	**116**	**117**
		
118	**119**	**120**

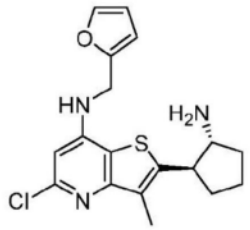
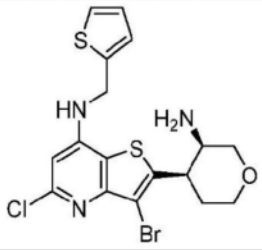
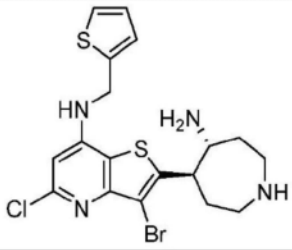
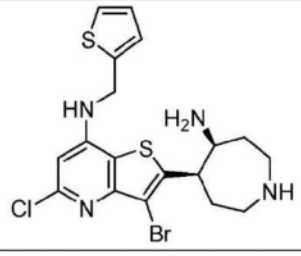
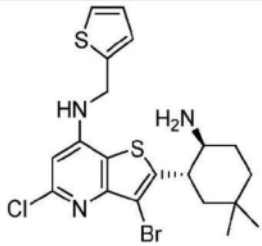
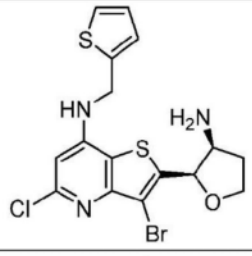
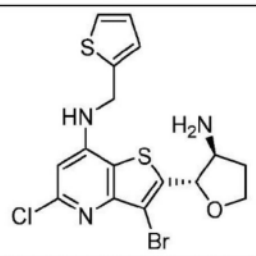
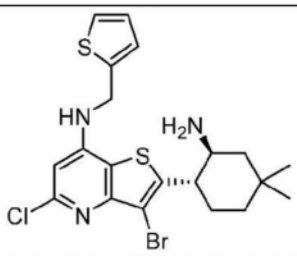
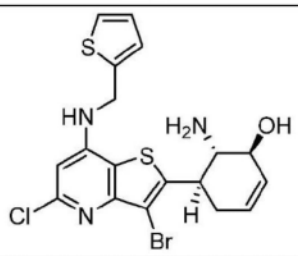
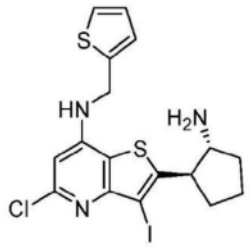
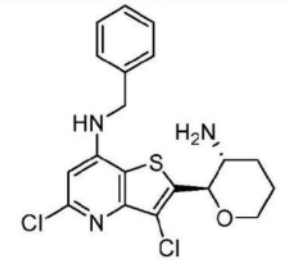
[0266]

		
121	**122**	**123**
		
124#	**125#**	**126**
		
127#	**128**	**129**
		
130	**131**	**132**

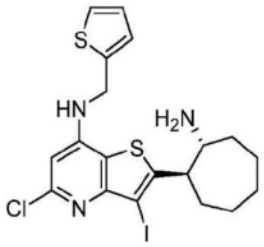
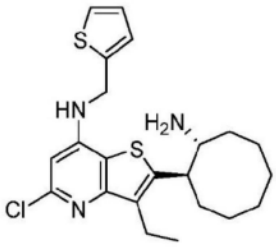
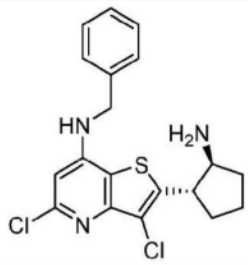
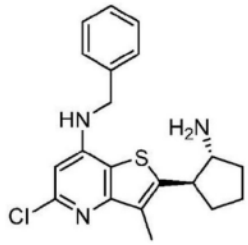
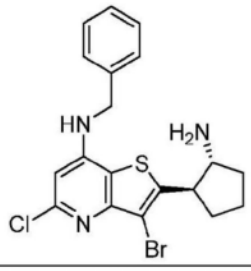
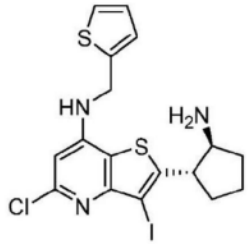
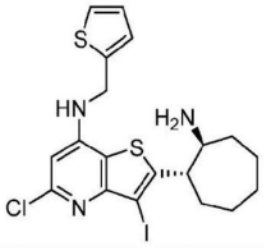
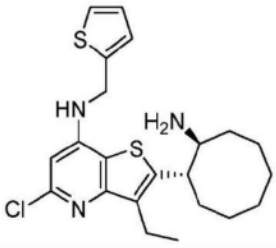
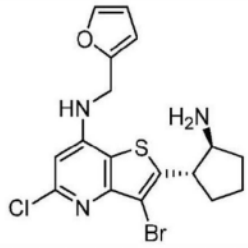
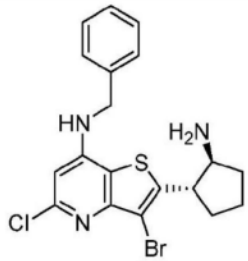
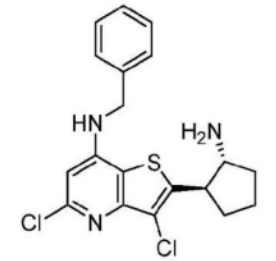
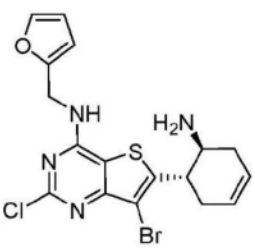
[0267]

		
133	**134**	**135**
		
136	**137**	**138**
		
139	**140**	**141**
		
142	**143**	**144#**

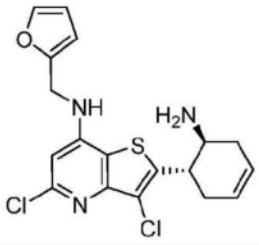
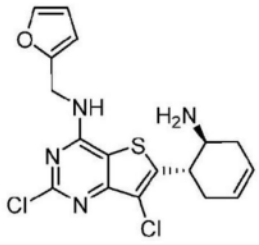
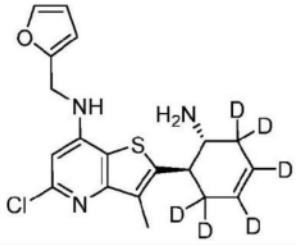
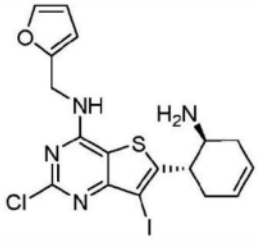
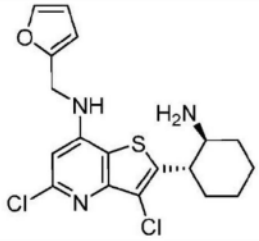
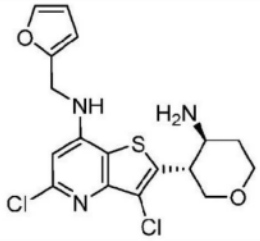
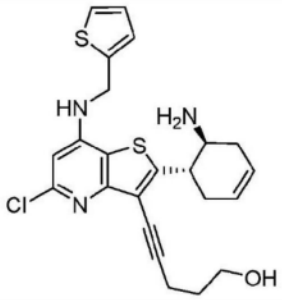
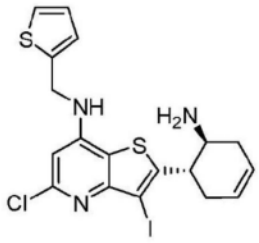
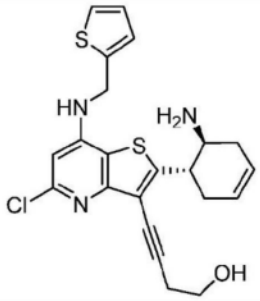
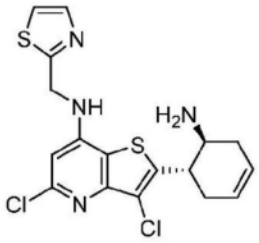
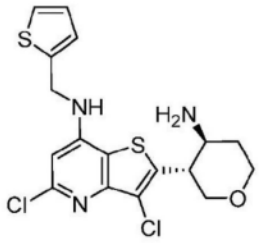
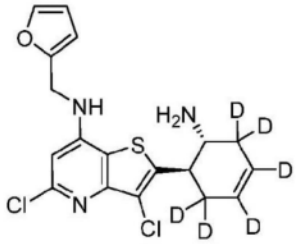
[0268]

		
145	**146#**	**147#**
		
148#	**149#**	**150#**
		
151#	**152#**	**153#**
		
154	**155**	**156**

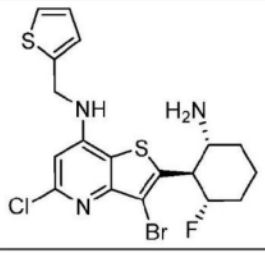
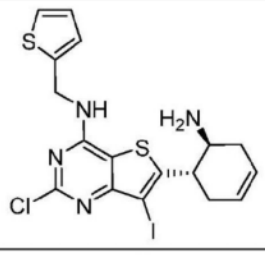
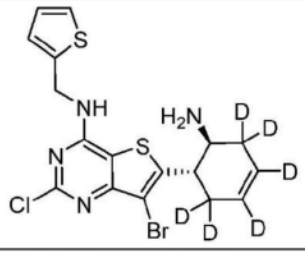
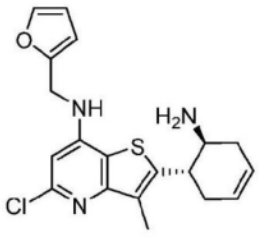
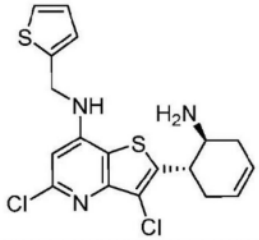
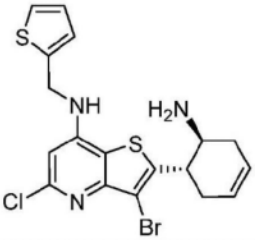
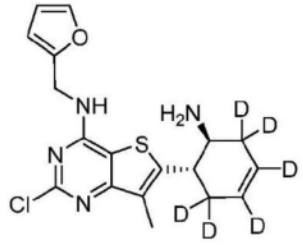
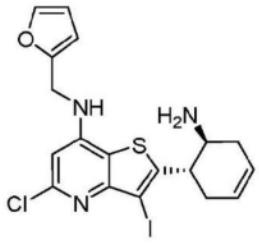
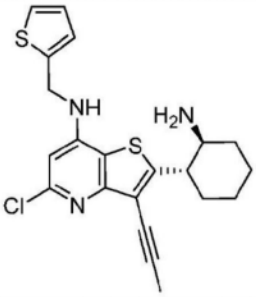
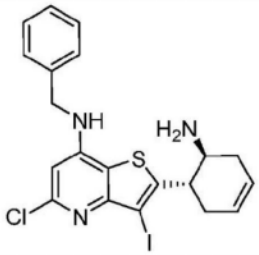
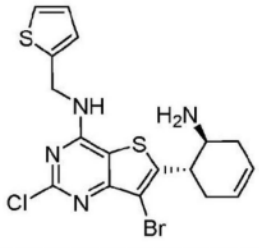
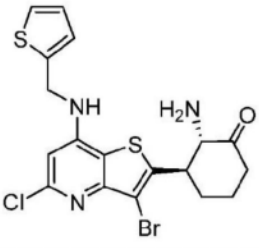
[0269]

		
157	**158**	**159**
		
160	**161**	**162**
		
163	**164**	**165**
		
166	**167**	**168**

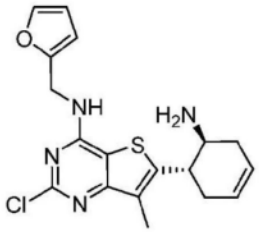
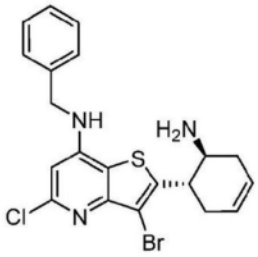
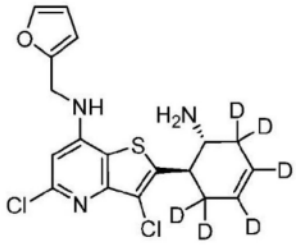
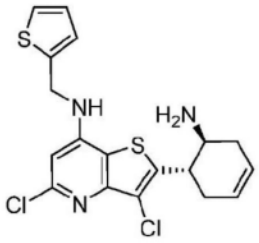
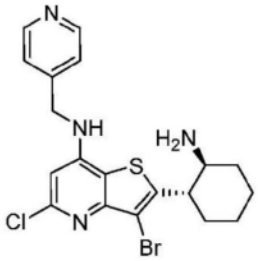
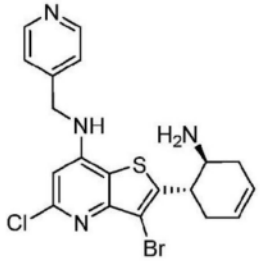
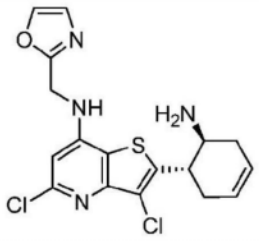
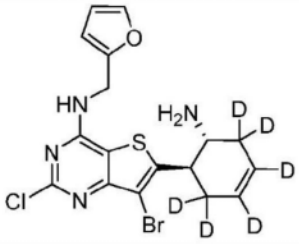
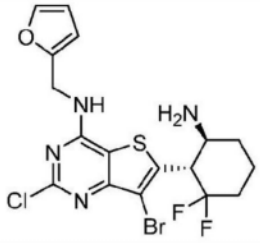
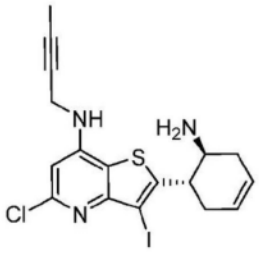
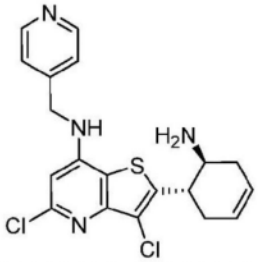
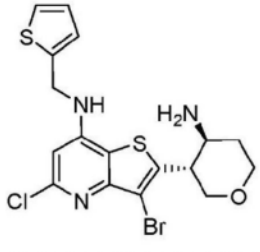
[0270]

		
169	**170**	**171#**
		
172	**173**	**174**
		
175#	**176**	**177#**
		
178	**179**	**180#**

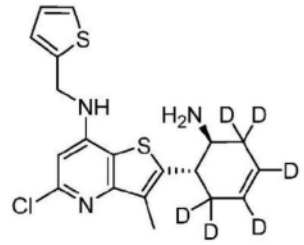
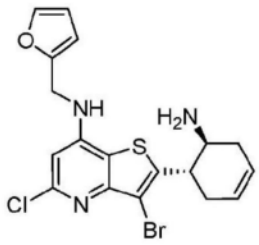
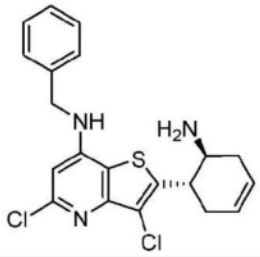
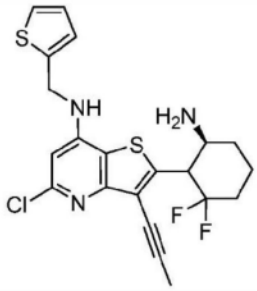
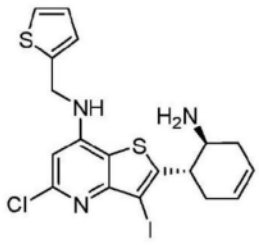
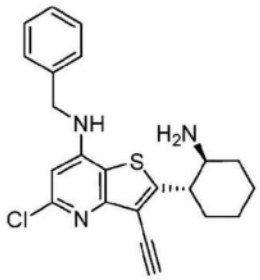
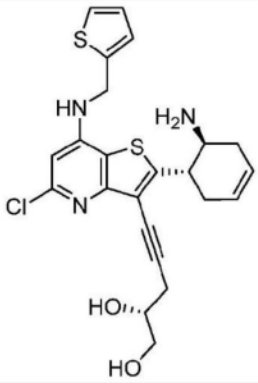
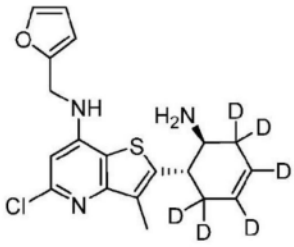
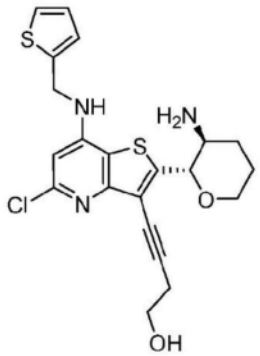
[0271]

		
181#	**182**	**183**
		
184	**185#**	**186**
		
187	**188**	**189#**
		
190	**191**	**192#**

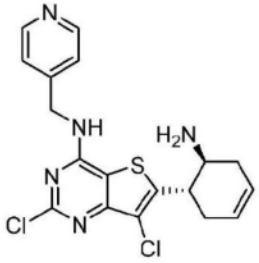
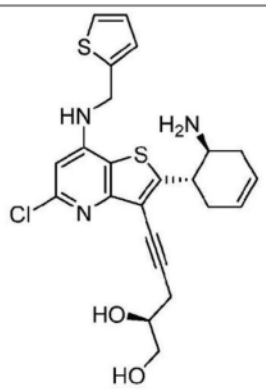
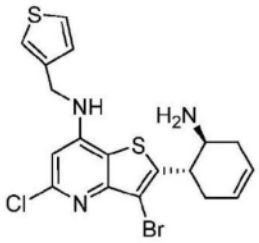
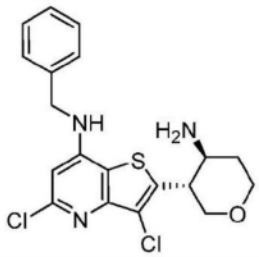
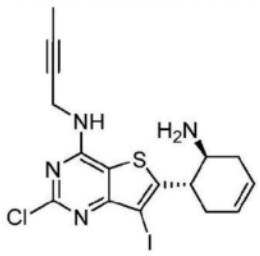
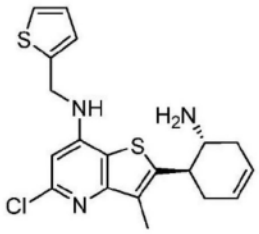
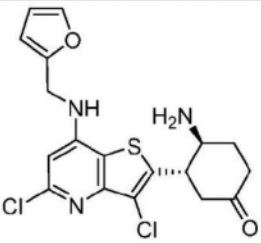
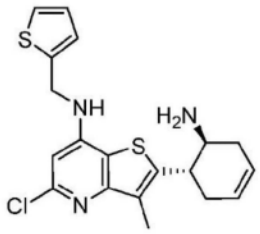
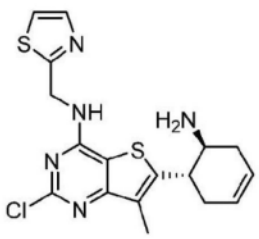
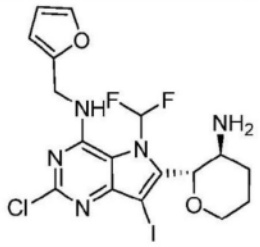
[0272]

		
193	**194**	**195#**
		
196	**197**	**198**
		
199	**200#**	**201**
		
202	**203**	**204#**

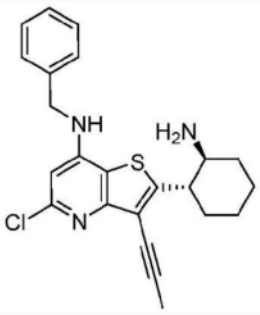
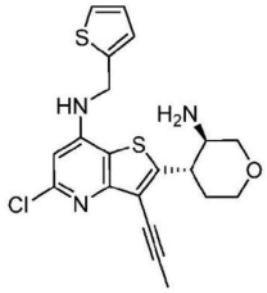
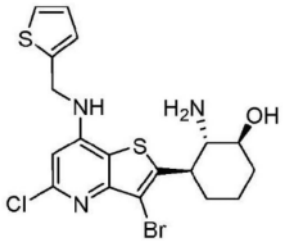
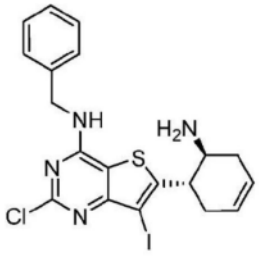
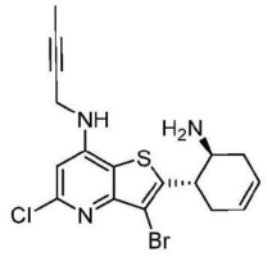
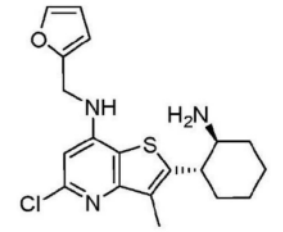
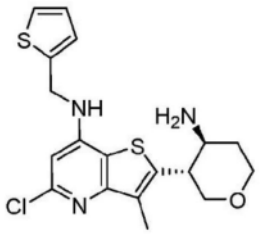
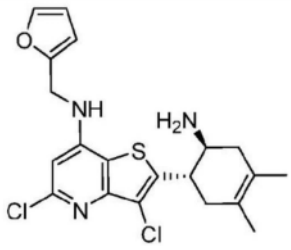
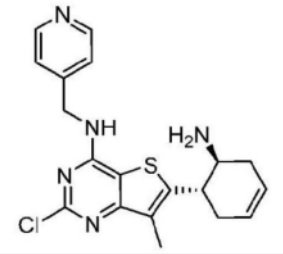
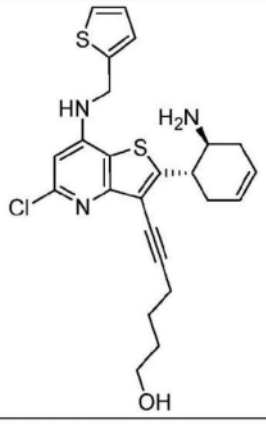
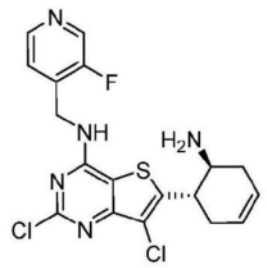
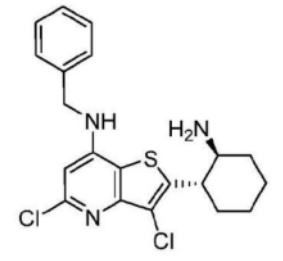
[0273]

		
205	**206**	**207**
		
208#	**209#**	**210**
		
211	**212**	**213#**

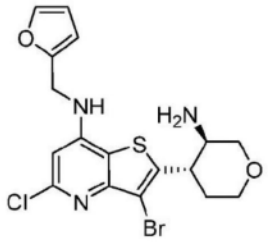
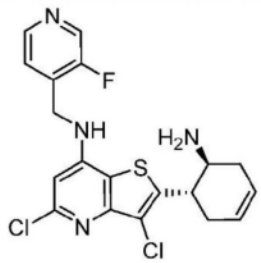
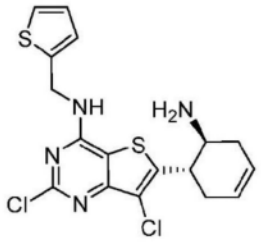
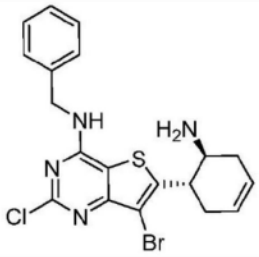
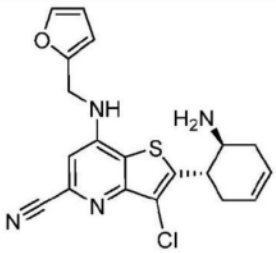
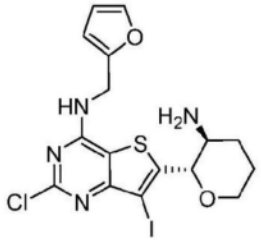
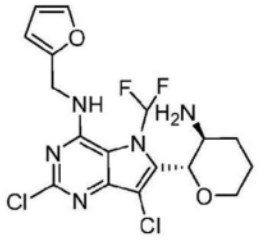
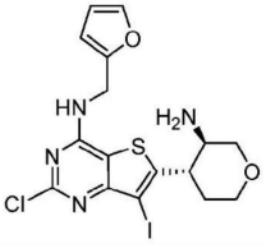
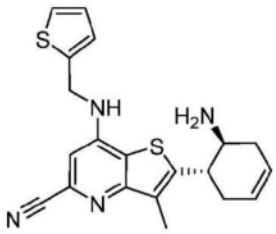
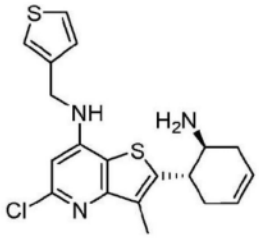
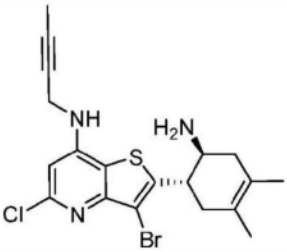
[0274]

		
214	**215**	**216**
		
217	**218**	**219**
		
220	**221**	**222**
		
223	**224#**	**225**

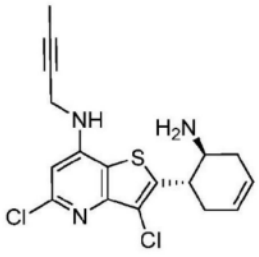
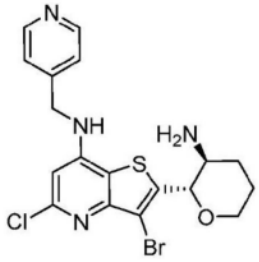
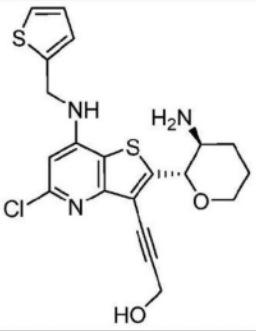
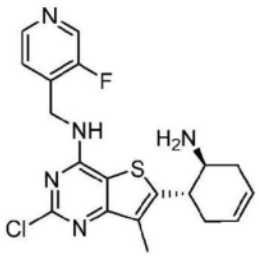
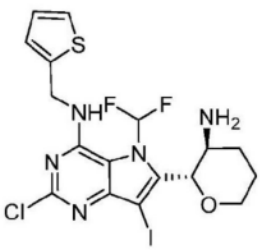
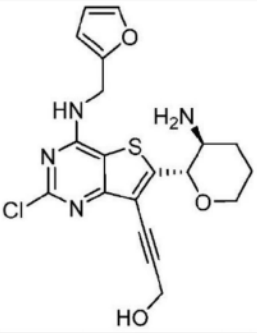
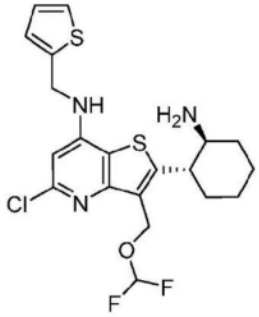
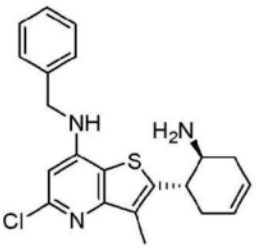
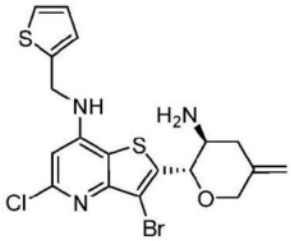
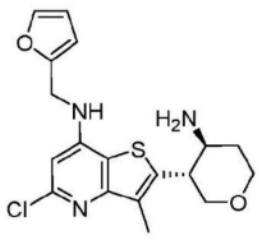
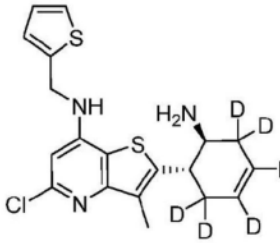
[0275]

		
226#	**227#**	**228#**
		
229	**230**	**231**
		
232	**233**	**234**
		
235	**236**	**237**

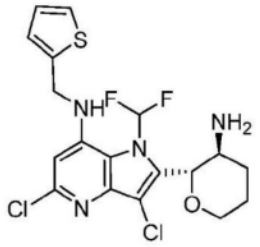
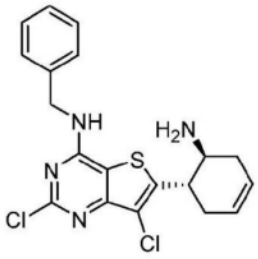
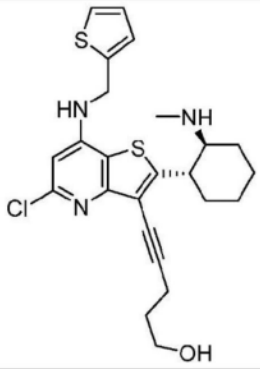
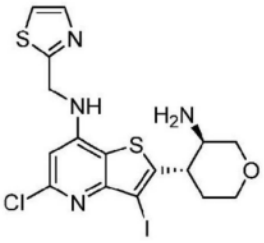
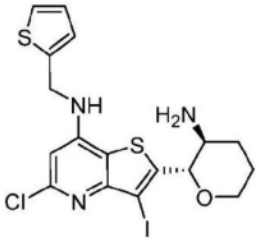
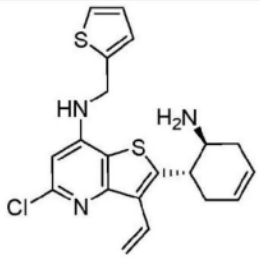
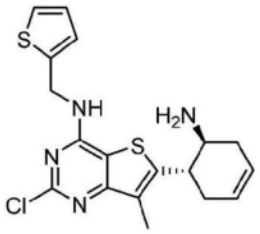
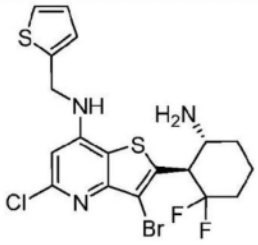
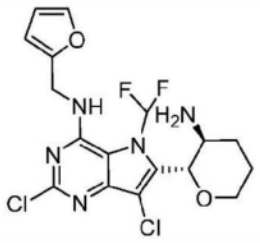
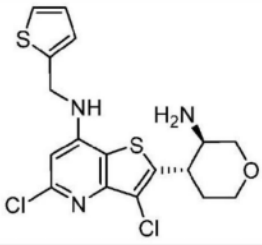
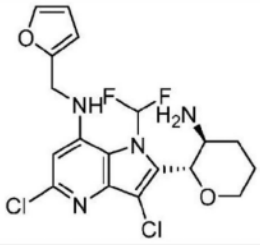
[0276]

		
238	**239**	**240#**
		
241	**242**	**243#**
		
244	**245#**	**246**
		
247	**248**	**249**

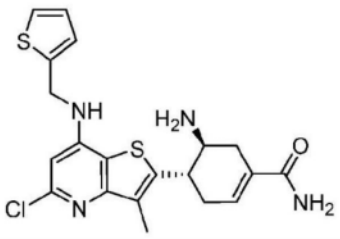
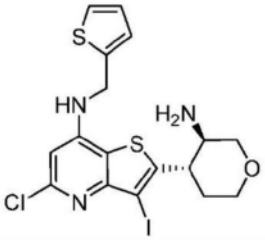
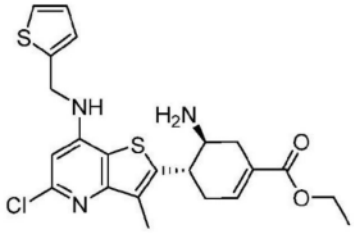
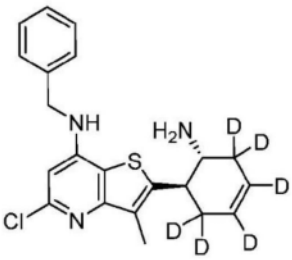
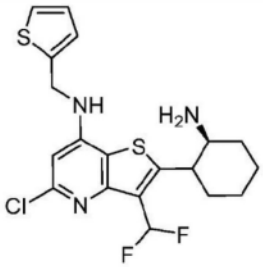
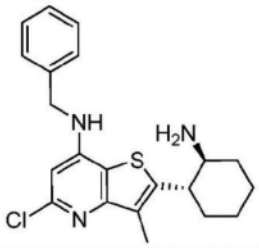
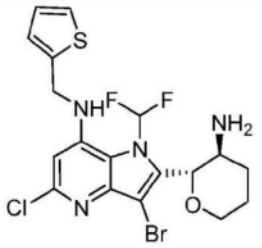
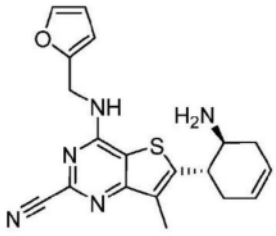
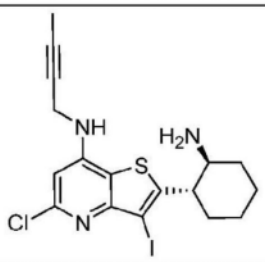
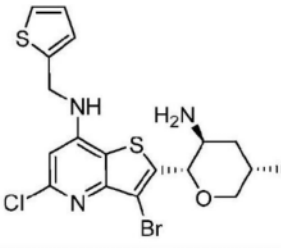
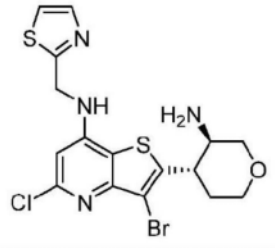
[0277]

		
250	**251**	**252**
		
253	**254**	**255#**
		
256#	**257#**	**258**
		
259#	**260**	**261**

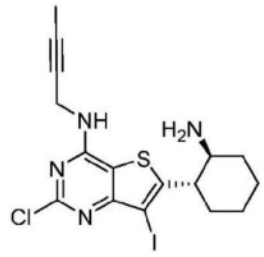
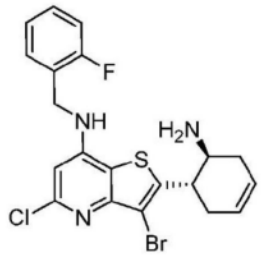
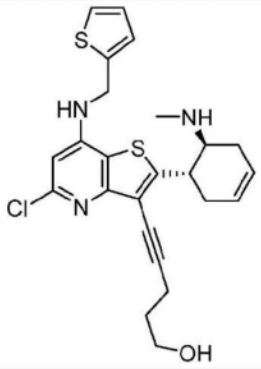
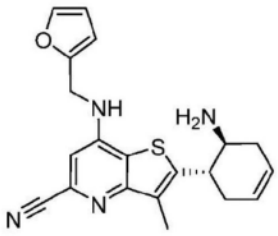
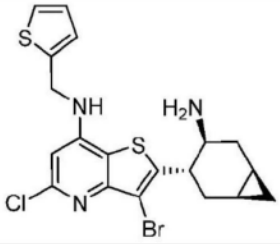
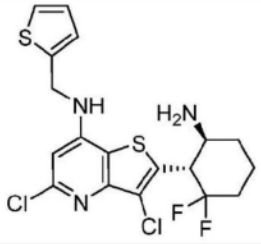
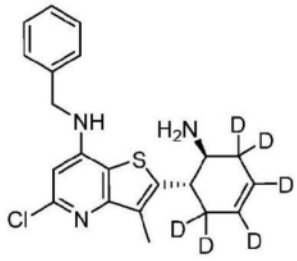
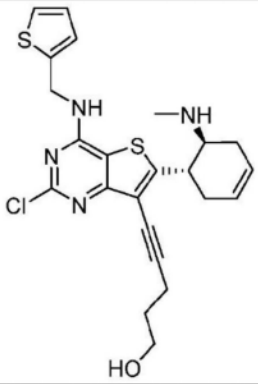
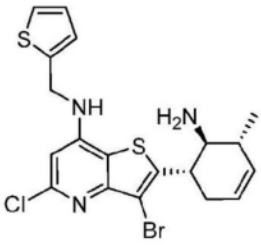
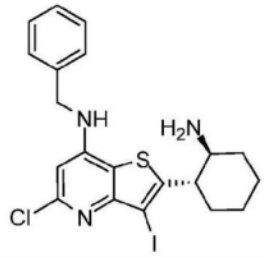
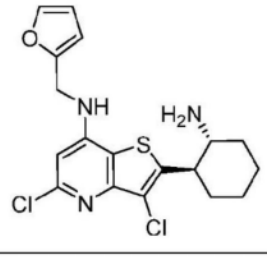
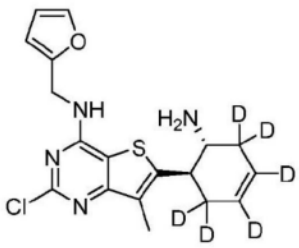
[0278]

		
262	**263**	**264**
		
265	**266#**	**267**
		
268	**269#**	**270**
		
271	**272#**	**273**

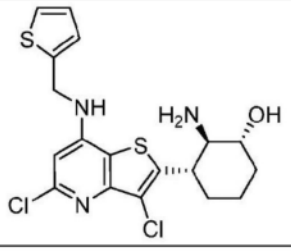
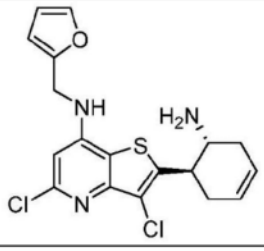
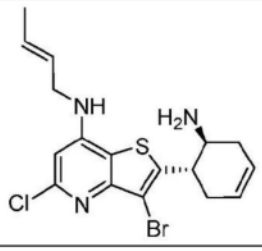
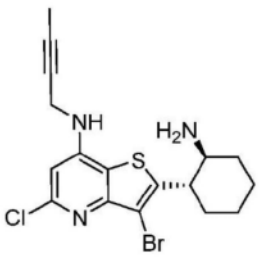
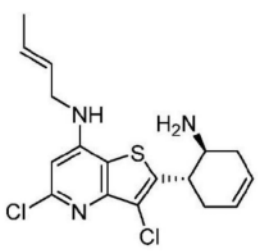
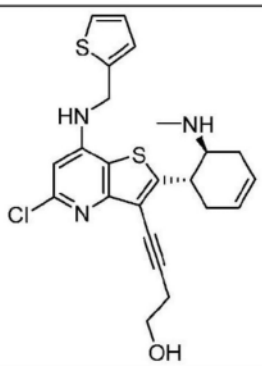
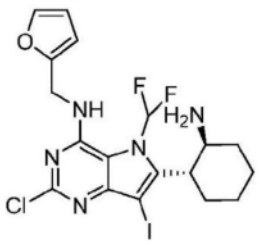
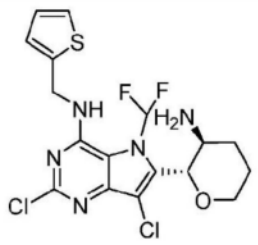
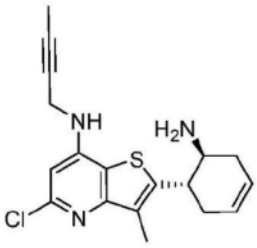
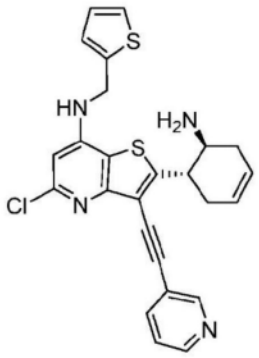
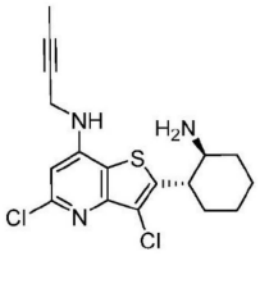
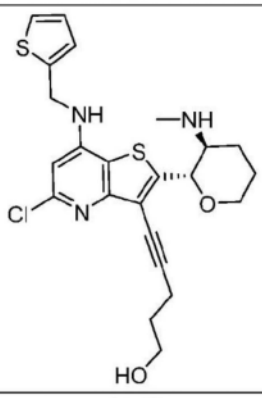
[0279]

		
274	**275#**	**276**
		
277	**278#**	**279#**
		
280	**281**	**282**
		
283	**284#**	**285**

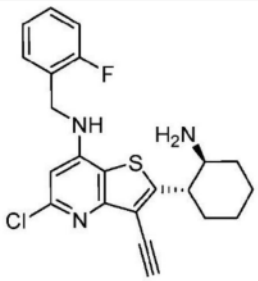
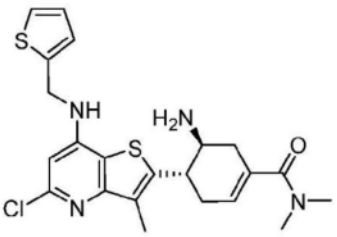
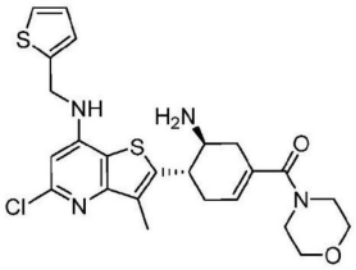
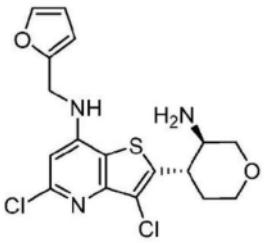
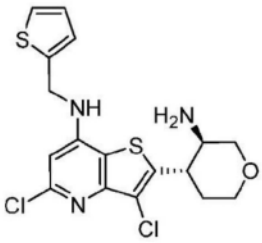
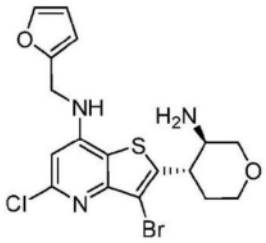
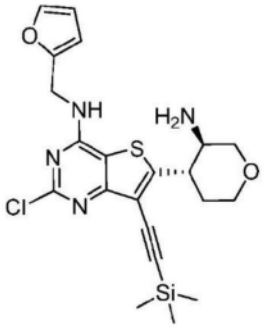
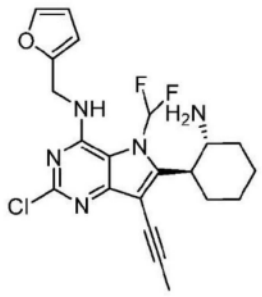
[0280]

		
286	**287**	**288#**
		
289	**290#**	**291**
		
292	**293#**	**294#**
		
295#	**296**	**297#**

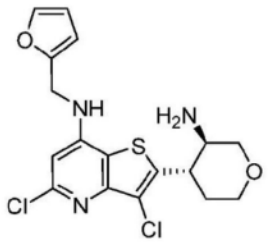
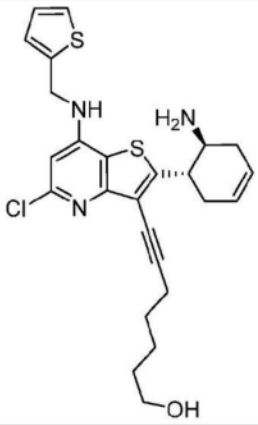
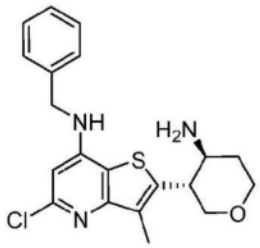
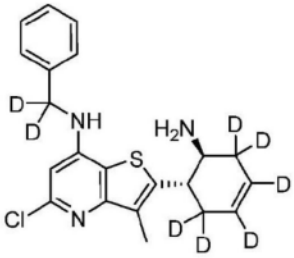
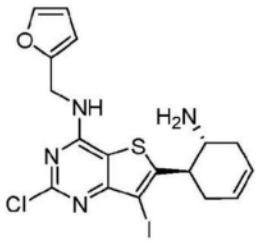
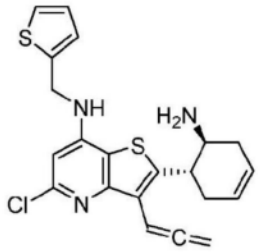
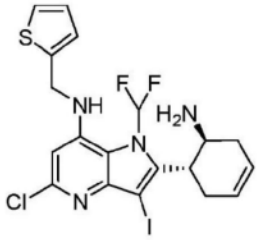
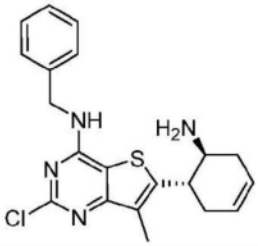
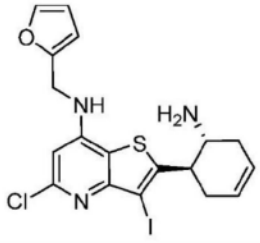
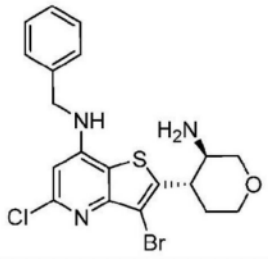
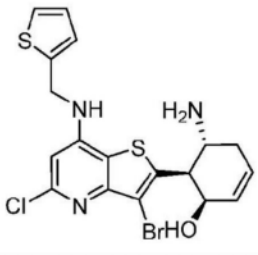
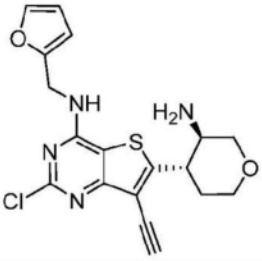
[0281]

		
298	**299**	**300#**
		
301	**302**	**303**
		
304	**305**	**306**
		
307	**308**	**309#**

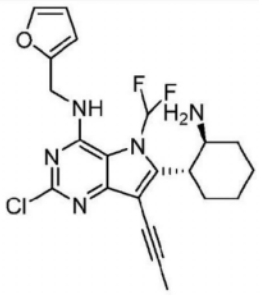
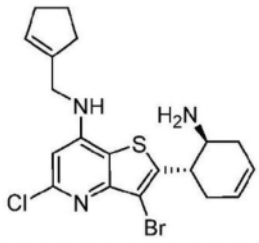
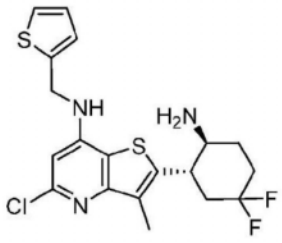
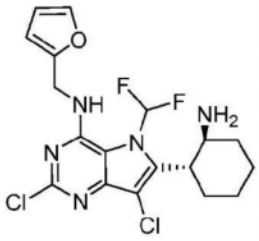
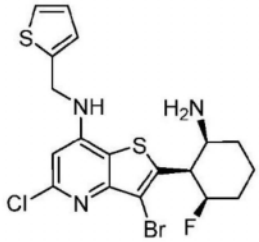
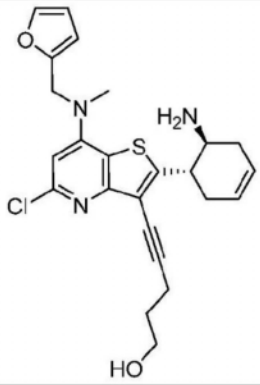
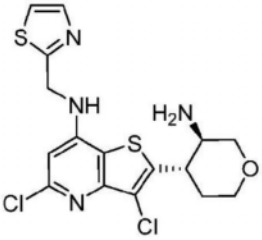
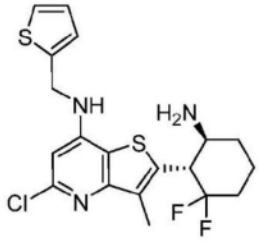
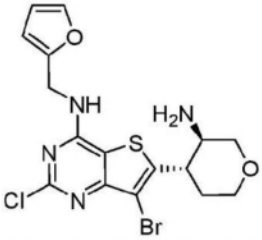
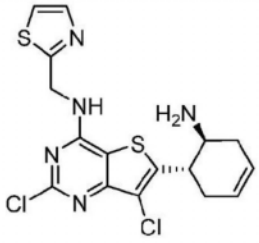
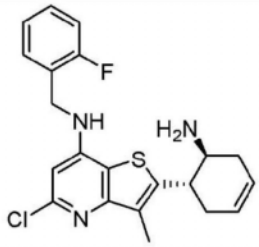
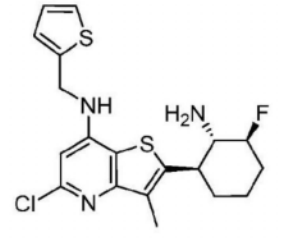
[0282]

		
310	**311**	**312**
		
313	**314#**	**315#**
		
316#	**317#**	**318**

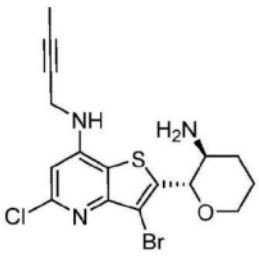
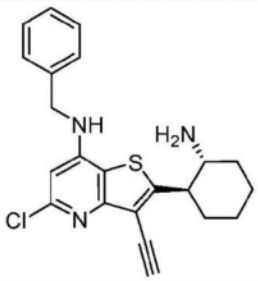
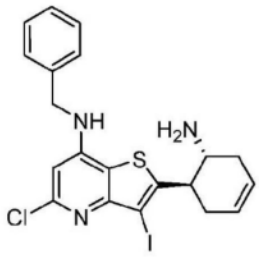
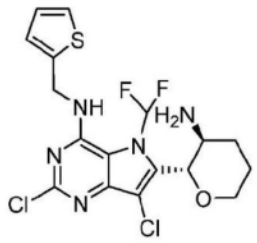
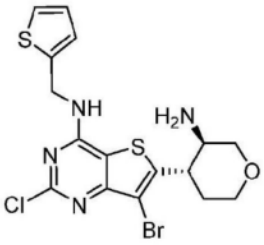
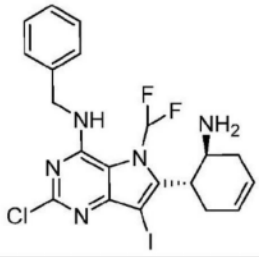
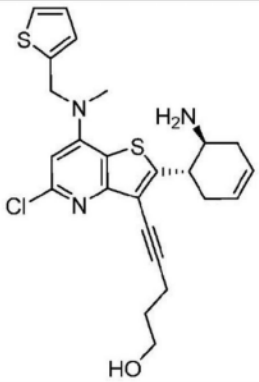
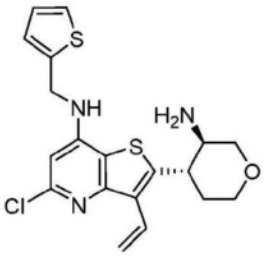
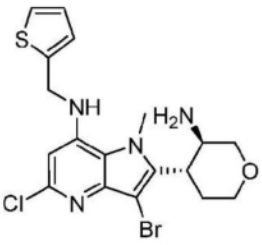
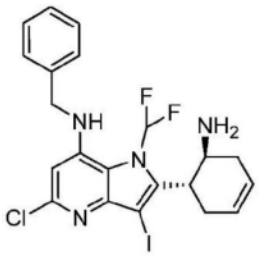
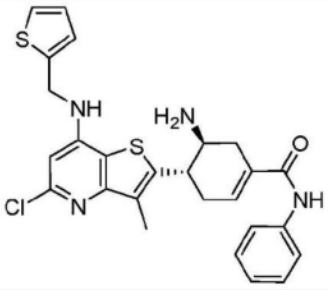
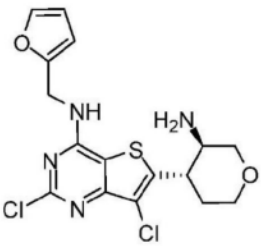
[0283]

		
319#	**320**	**321**
		
322	**323**	**324#**
		
325	**326**	**327**
		
328#	**329#**	**330#**

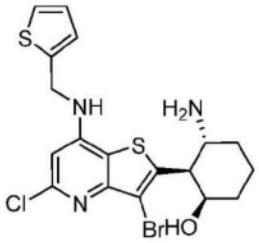
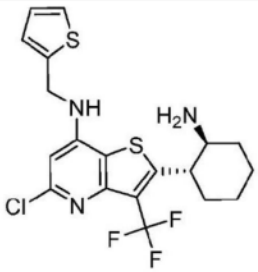
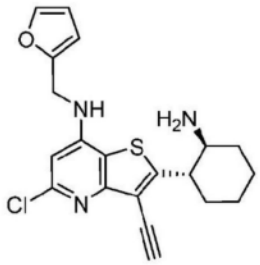
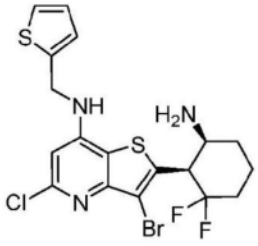
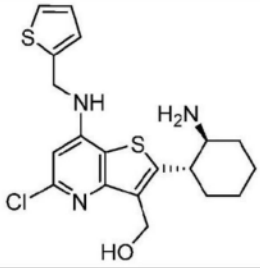
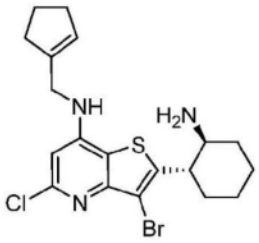
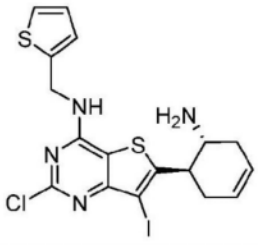
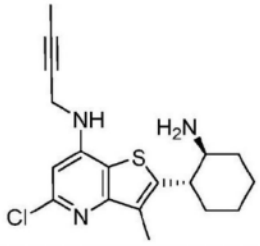
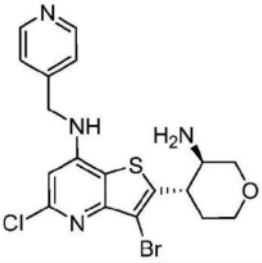
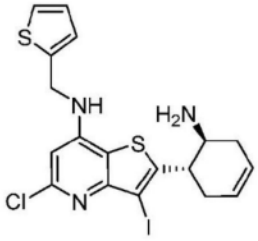
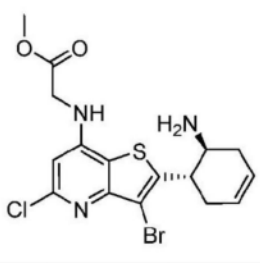
[0284]

		
331	**332#**	**333#**
		
334#	**335#**	**336**
		
337	**338**	**339#**
		
340	**341**	**342#**

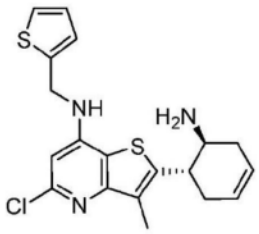
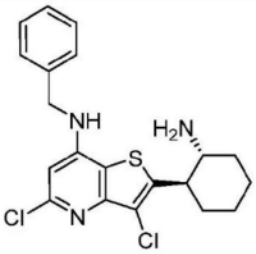
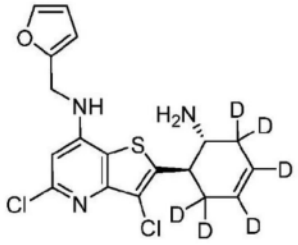
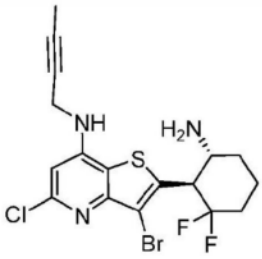
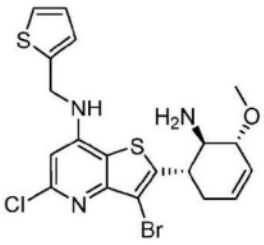
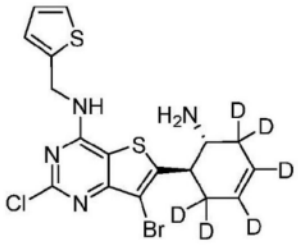
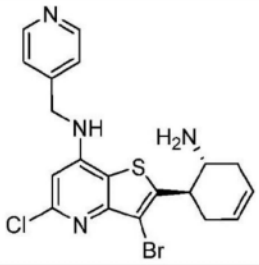
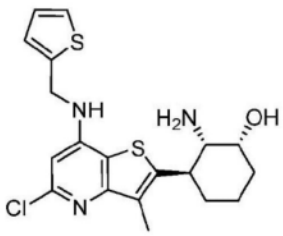
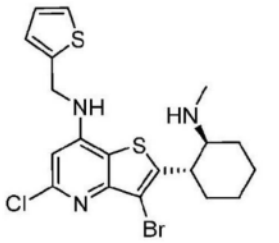
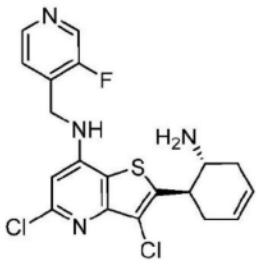
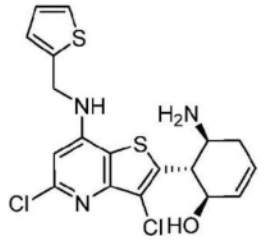
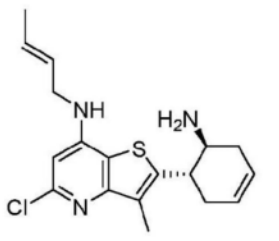
[0285]

		
343	**344**	**345**
		
346#	**347#**	**348**
		
349	**350#**	**351**
		
352	**353**	**354#**

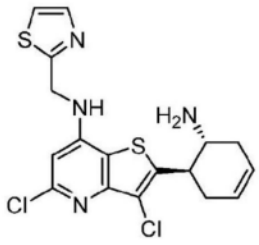
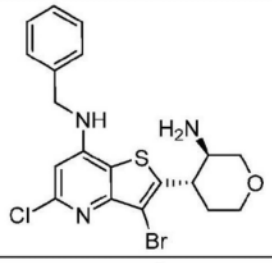
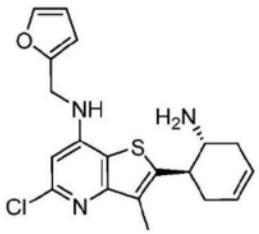
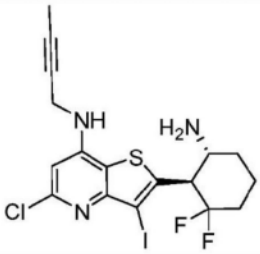
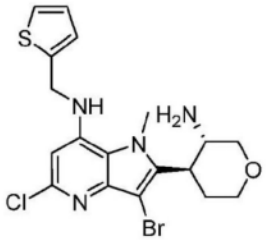
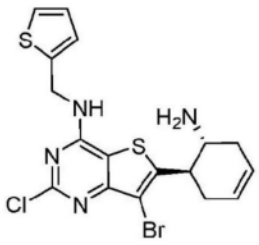
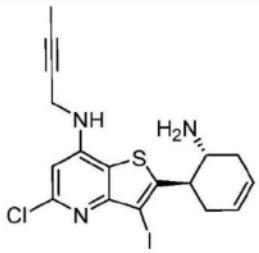
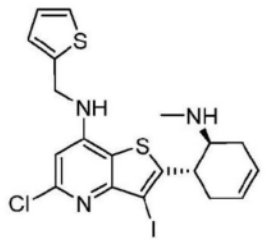
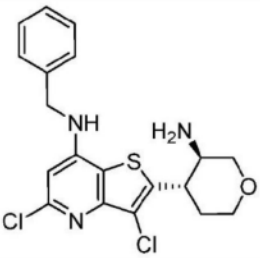
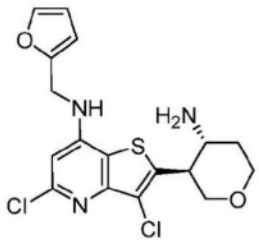
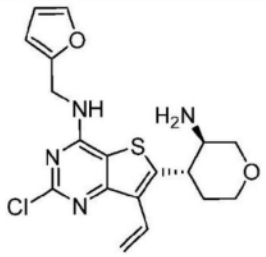
[0286]

		
355#	**356#**	**357**
		
358#	**359#**	**360#**
		
361	**362**	**363**
		
364	**365#**	**366**

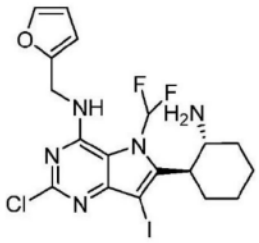
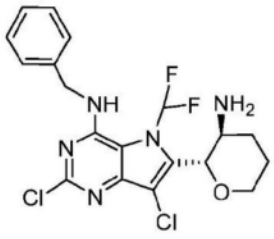
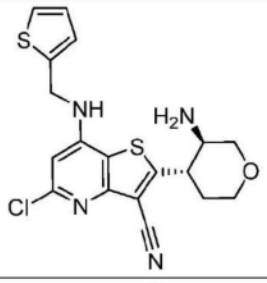
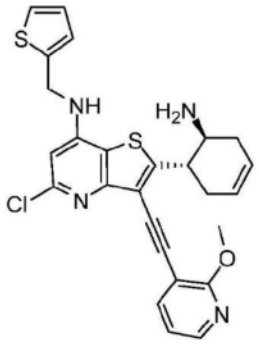
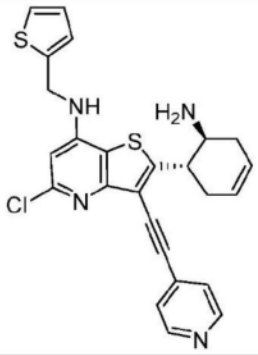
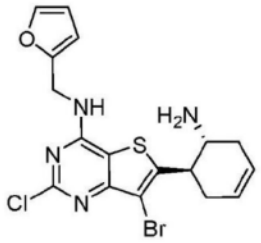
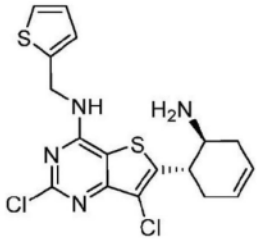
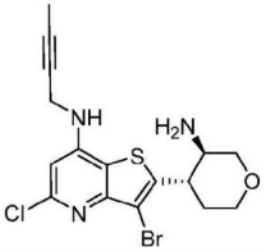
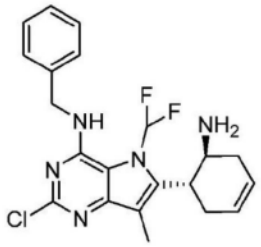
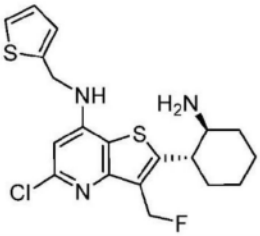
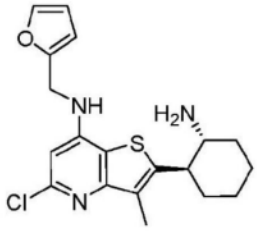
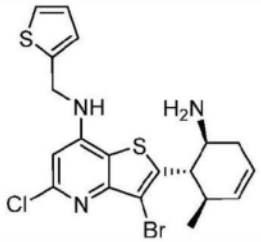
[0287]

		
367#	**368**	**369**
		
370#	**371#**	**372**
		
373	**374#**	**375#**
		
376	**377**	**378**

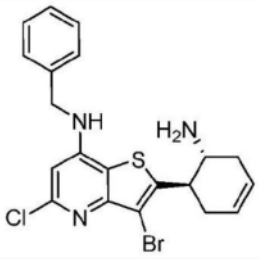
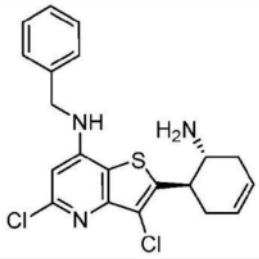
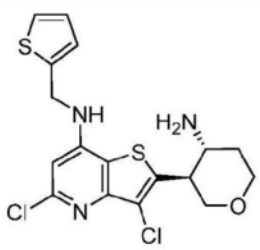
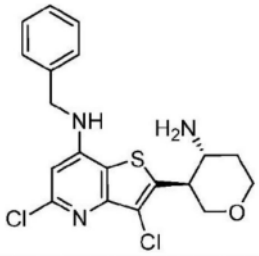
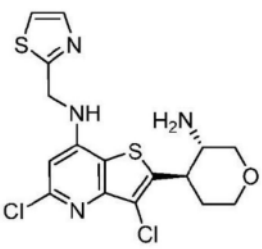
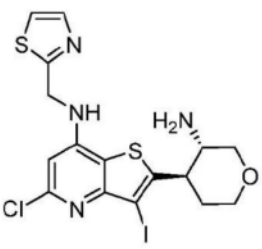
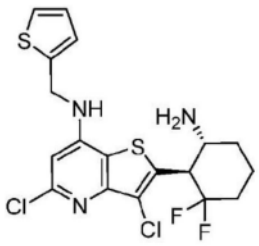
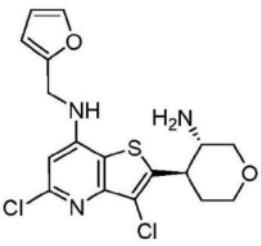
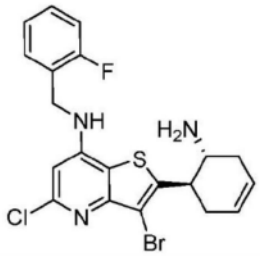
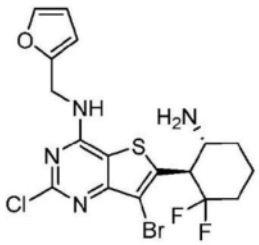
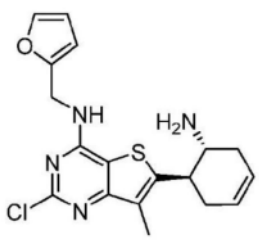
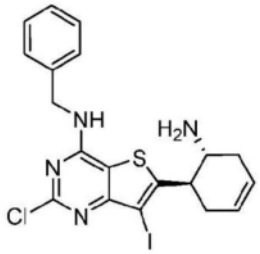
[0288]

		
379	**380**	**381#**
		
382	**383#**	**384**
		
385	**386**	**387#**
		
388#	**389**	**390#**

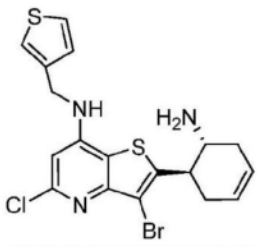
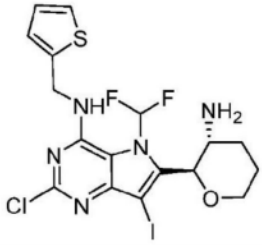
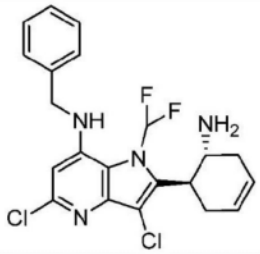
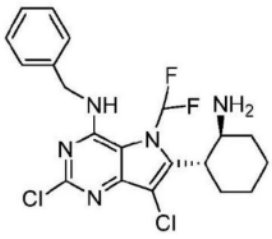
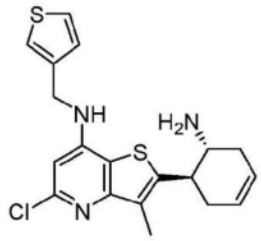
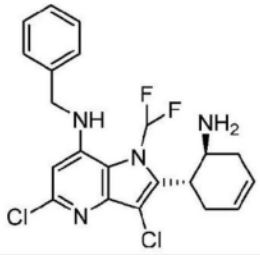
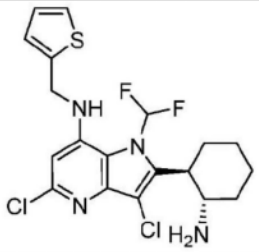
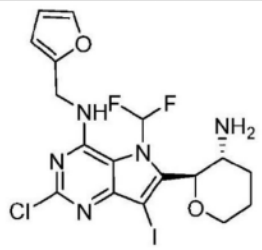
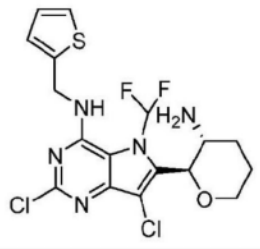
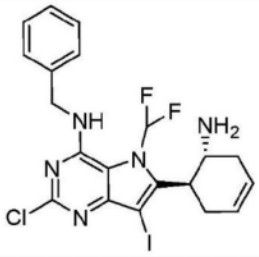
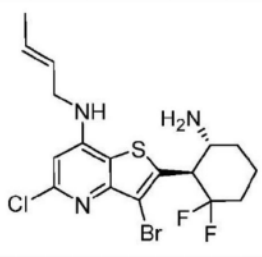
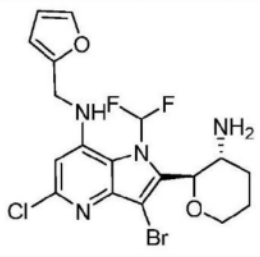
[0289]

		
391#	**392#**	**393#**
		
394	**395**	**396**
		
397#	**398**	**399**
		
400#	**401**	**402#**

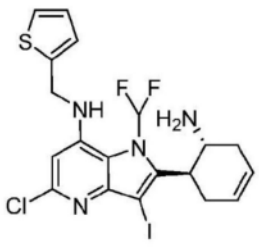
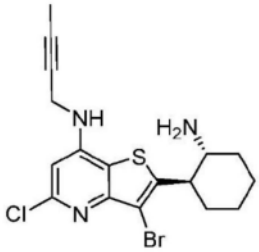
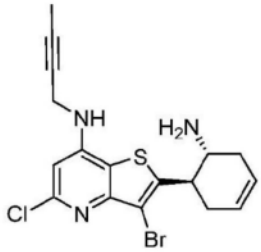
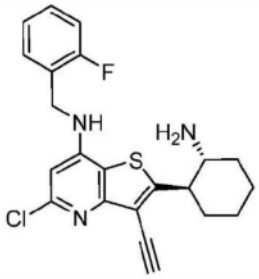
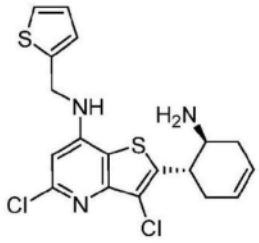
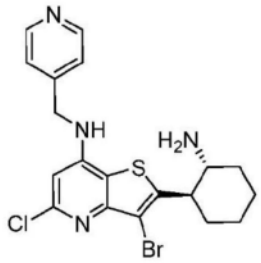
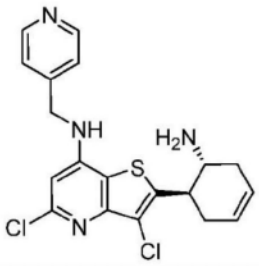
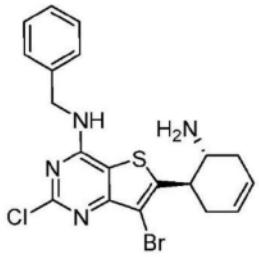
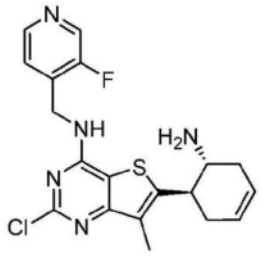
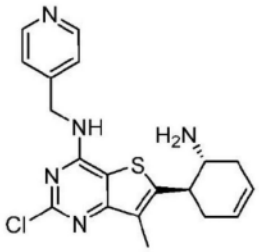
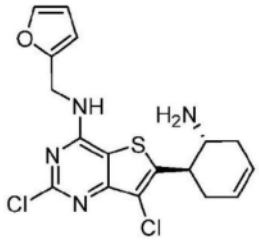
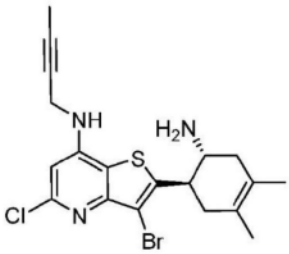
[0290]

		
403	**404**	**405**
		
406	**407**	**408**
		
409	**410**	**411**
		
412	**413**	**414**

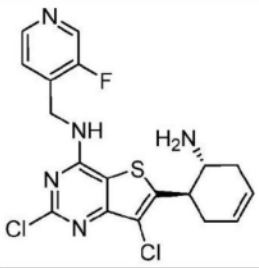
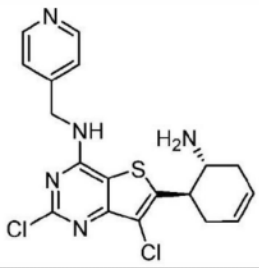
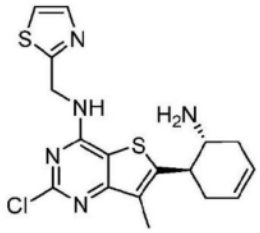
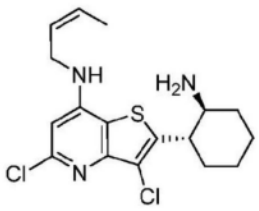
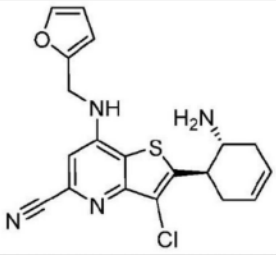
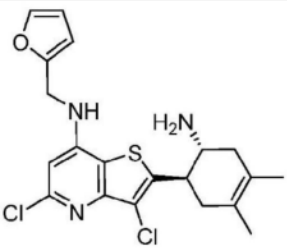
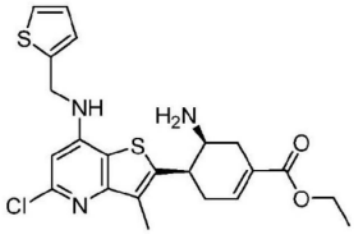
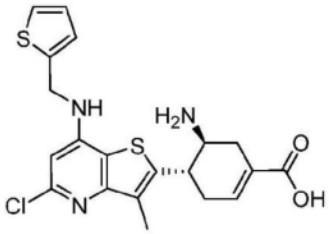
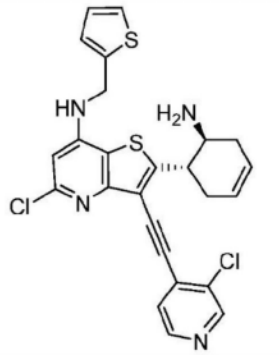
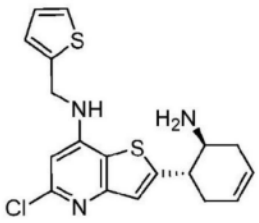
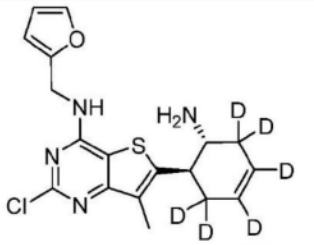
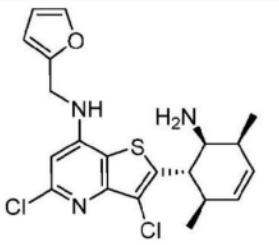
[0291]

		
415	**416**	**417**
		
418#	**419**	**420**
		
421#	**422**	**423**
		
424	**425#**	**426**

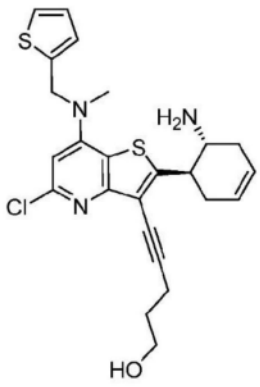
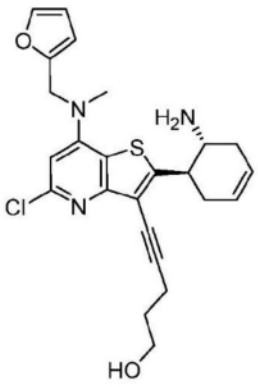
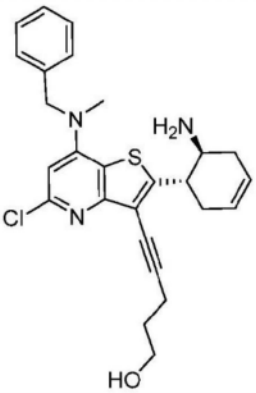
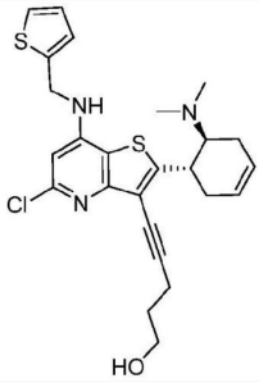
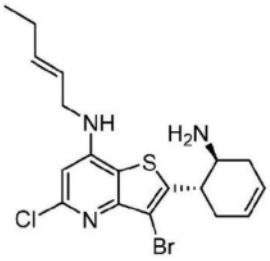
[0292]

		
427	**428**	**429**
		
430	**431#**	**432**
		
433	**434**	**435**
		
436	**437**	**438**

[0293]

		
439	**440**	**441**
		
442	**443**	**444**
		
445	**446**	**447**
		
448	**449**	**450**

[0294]

		
451	**452**	**453**
		
454#, 和	**455#**;	

[0295] 其中该化合物的形式是其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体或同位素富集形式。

[0296] 一方面包括式(I)的化合物或其形式,选自

[0297]

化合物	名称
1	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
2	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
3	2-((1S,2R)-2-氨基环戊基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
4	2-((1R,2S)-2-氨基环戊基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
5	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
6	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
7	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0298]

化合物	名称
8	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
9	2-((1S,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
10	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
11	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
12	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
13	2-((1R,2S)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
14	2-((1S,2R)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
15	2-((2S,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
16	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
17	2-((2S,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
18	2-[(2S,3S)-3-氨基四氢吡喃-2-基]-3,5-二氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
19	2-((2R,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
20	3-溴-5-氯-2-[(2R,3S)-3-氨基四氢吡喃-2-基]-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 3-溴-5-氯-2-[(2S,3R)-3-氨基四氢吡喃-2-基]-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
21	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
22	2-((1R,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
23	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
24	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0299]

化合物	名称
25	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
26	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
27	2-(3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
28	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
29	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
30	2-((1R,2S)-2-氨基-4,4-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,2R)-2-氨基-4,4-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
31	(1R,2S)-2-氨基-1-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇
32	2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
33	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
34	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺或 2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
35	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺或 2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0300]

化合物	名称
36	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺或 2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
37	2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
38	2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
39	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺或 2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
40	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺或 2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
41	2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
42	6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺或 6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
43	6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺或 6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
44	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺或 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
45	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺或 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
46	2-((2R,3S)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3R)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0301]

化合物	名称
47	2-((2R,3R)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
48	6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺或 6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
49	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
50	2-((1R,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
51	2-((1S,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
52	2-((1S,2R)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
53	2-((1R,2S)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
54	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
55	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
56	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
57	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
58	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
59	6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
60	6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
61	6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
62	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0302]

化合物	名称
63	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
64	6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
65	6-[(1S,2S)-2-氨基环己基]-N-苄基-7-溴-2-氯-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
66	6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
67	6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
68	6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
69	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
70	6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
71	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
72	2-((1S,2R)-2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
73	2-((1R,2S)-2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
74	2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
75	2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
76	2-((1S,2R)-2-氨基环庚基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
77	2-((1R,2S)-2-氨基环庚基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
78	2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
79	2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
80	2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
81	2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
82	2-((1R,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0303]

化合物	名称
83	2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
84	2-((1S,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
85	2-((2R,3R)-3-氨基双环[3.2.1]辛烷-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S)-3-氨基双环[3.2.1]辛烷-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
86	2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺或 2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
87	2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺或 2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
88	2-((1S,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
89	2-((1R,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
90	2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
91	2-((1R,2S)-2-氨基环辛基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
92	2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
93	2-((1S,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
94	2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
95	2-((1R,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
96	2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
97	2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
98	2-((1S,2R)-2-氨基环辛基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
99	2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0304]

化合物	名称
100	2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
101	2-((1S,2R)-2-氨基环辛基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
102	2-((1R,2S)-2-氨基环辛基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
103	2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
104	2-((1R,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
105	2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
106	2-((1S,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
107	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
108	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
109	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
110	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
111	2-((1R,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
112	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
113	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
114	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
115	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
116	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
117	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
118	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
119	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0305]

化合物	名称
120	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
121	2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环戊基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
122	2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
123	2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
124	2-((2R,3R)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
125	2-((2R,3S)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3R)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
126	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
127	(1R,5S,6R)-6-氨基-5-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇和(1S,5R,6S)-6-氨基-5-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇
128	6-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环戊基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
129	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
130	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-环丙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
131	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
132	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0306]

化合物	名称
133	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
134	((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
135	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
136	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
137	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-环丙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
138	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-环丙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
139	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
140	2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
141	2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
142	2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
143	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
144	2-((1S,6RS)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1R,6SR)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
145	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0307]

化合物	名称
146	2-((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
147	2-((4R,5R)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((4S,5S)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
148	2-((4R,5S)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((4S,5S)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
149	2-((1R,2R)-2-氨基-5,5-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,2S)-2-氨基-5,5-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
150	2-((2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3R)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
151	2-((2R,3R)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
152	2-((1R,2R)-2-氨基-4,4-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,2S)-2-氨基-4,4-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
153	(1R,5S,6R)-6-氨基-5-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇和(1S,5R,6S)-6-氨基-5-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇
154	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
155	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
156	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0308]

化合物	名称
157	2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
158	2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
159	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
160	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
161	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
162	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
163	2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
164	2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-3-乙基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
165	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
166	2-((1S,2S)-2-氨基环戊基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
167	2-((1R,2R)-2-氨基环戊基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
168	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
169	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
170	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
171	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
172	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
173	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
174	2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0309]

化合物	名称
175	5-(2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇和 5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇
176	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
177	4-(2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇和 4-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇
178	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
179	2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
180	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
181	2-((1R,2S,6R)-2-氨基-6-氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,2R,6S)-2-氨基-6-氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
182	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
183	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
184	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
185	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
186	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0310]

化合物	名称
187	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
188	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
189	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
190	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
191	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
192	(2R,3S)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-酮和(2S,3R)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-酮
193	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
194	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
195	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
196	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
197	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
198	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
199	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噁唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
200	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺

化合物	名称
201	6-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
202	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
203	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
204	2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
205	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
206	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
207	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
208	2-((6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
209	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
210	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-乙炔基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
211	(R)-5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1,2-二醇
212	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
213	4-(2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇和 4-(2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇

[0311]

[0312]

化合物	名称
214	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(吡啶-4-基甲基)喹吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
215	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-7-溴-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
216	(S)-5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((喹吩-2-基甲基)氨基)喹吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1,2-二醇
217	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(喹吩-3-基甲基)喹吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
218	2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-N-苄基-3,5-二氯喹吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
219	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-(丁-2-炔-1-基)-2-氯-7-碘喹吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
220	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-N-(喹吩-2-基甲基)喹吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
221	(3S,4S)-4-氨基-3-(3,5-二氯-7-((呋喃-2-基甲基)氨基)喹吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-酮
222	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-N-(喹吩-2-基甲基)喹吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
223	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-甲基-N-(喹唑-2-基甲基)喹吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
224	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(喹吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(喹吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
225	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
226	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)喹吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)喹吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0313]

化合物	名称
227	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
228	(1R,2R,3S)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇和(1S,2S,3R)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇
229	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2-氯-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
230	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
231	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
232	2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
233	2-((1S,6S)-6-氨基-3,4-二甲基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
234	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-甲基-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
235	6-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)己-5-炔-1-醇
236	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
237	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
238	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
239	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
240	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0314]

化合物	名称
241	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
242	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-氯-7-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-腈
243	6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
244	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
245	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
246	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-腈
247	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-3-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
248	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-7-溴-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
249	2-((1S,6S)-6-氨基-3,4-二甲基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
250	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-(丁-2-炔-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
251	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
252	3-(2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇和 3-(2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇
253	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0315]

化合物	名称
254	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-7-碘-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
255	3-(6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-4-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)丙-2-炔-1-醇和 3-(6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-4-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)丙-2-炔-1-醇
256	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
257	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-((二氟甲氧基)甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-((二氟甲氧基)甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
258	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
259	2-((2R,3R)-3-氨基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S)-3-氨基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
260	2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
261	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
262	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
263	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2,7-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
264	5-(5-氯-2-((1S,2S)-2-(甲氨基)环己基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇
265	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
266	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0316]

化合物	名称
267	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-乙烯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
268	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
269	2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
270	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
271	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
272	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
273	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
274	(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺
275	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
276	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
277	(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯
278	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0317]

化合物	名称
279	2-((2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(二氟甲基)-N-(嘧啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(二氟甲基)-N-(嘧啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
280	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
281	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(嘧啶-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
282	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-4-((呋喃-2-基甲基)氨基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-腈
283	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
284	2-((2R,3R,5R)-3-氨基-5-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(嘧啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((2S,3S,5S)-3-氨基-5-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(嘧啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
285	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
286	6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-2-氯-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
287	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
288	5-(5-氯-2-((1R,6R)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((嘧啶-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇和 5-(5-氯-2-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((嘧啶-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇
289	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-7-((呋喃-2-基甲基)氨基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-5-腈
290	2-((1R,3R,4R,6S)-4-氨基双环[4.1.0]庚烷-3-基)-3-溴-5-氯-N-(嘧啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,3S,4S,6R)-4-氨基双环[4.1.0]庚烷-3-基)-3-溴-5-氯-N-(嘧啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
291	2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3,5-二氯-N-(嘧啶-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
292	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0318]

化合物	名称
293	5-(2-氯-6-((1R,6R)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-4-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)戊-4-炔-1-醇和 5-(2-氯-6-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-4-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)戊-4-炔-1-醇
294	2-((1R,5S,6R)-6-氨基-5-甲基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,5R,6S)-6-氨基-5-甲基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
295	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
296	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
297	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
298	(1R,2R,3S)-2-氨基-3-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇
299	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
300	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
301	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
302	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
303	4-(5-氯-2-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇
304	6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
305	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0319]

化合物	名称
306	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
307	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-3-基乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
308	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
309	5-(5-氯-2-((2R,3R)-3-(甲氨基)四氢-2H-吡喃-2-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇和 5-(5-氯-2-((2S,3S)-3-(甲氨基)四氢-2H-吡喃-2-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇
310	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
311	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙炔基-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
312	(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N,N-二甲基环己-1-烯-1-甲酰胺
313	((4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-基)(吗啉代)甲酮
314	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
315	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
316	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
317	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-((三甲硅基)乙炔基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-((三甲硅基)乙炔基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
318	6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-(丙-1-炔-1-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0320]

化合物	名称
319	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
320	7-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)庚-6-炔-1-醇
321	2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
322	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-3-甲基-N-(苯基甲基-d2)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
323	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
324	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(丙-1,2-二亚乙基三胺（dien）-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(丙-1,2-二亚乙基三胺-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
325	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-1-(二氟甲基)-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
326	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2-氯-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
327	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
328	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
329	(1R,5R,6S)-5-氨基-6-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇和(1S,5S,6R)-5-氨基-6-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇
330	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-7-乙炔基-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-7-乙炔基-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0321]

化合物	名称
331	6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-(丙-1-炔-1-基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
332	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(环戊-1-烯-1-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(环戊-1-烯-1-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
333	2-((1R,2R)-2-氨基-5,5-二氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,2S)-2-氨基-5,5-二氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
334	6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
335	2-((1R,2R,6S)-2-氨基-6-氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,2S,6R)-2-氨基-6-氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
336	5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((呋喃-2-基甲基)(甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇
337	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
338	2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
339	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
340	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
341	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0322]

化合物	名称
342	2-((1R,2S,3S)-2-氨基-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,2R,3R)-2-氨基-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
343	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
344	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-乙炔基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
345	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
346	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
347	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
348	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2-氯-5-(二氟甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
349	5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-(甲基(噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇
350	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-乙烯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-乙烯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
351	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-1-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
352	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-5-氯-1-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
353	(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-苯基环己-1-烯-1-甲酰胺
354	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2,7-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2,7-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0323]

化合物	名称
355	(1R,2S,3R)-3-氨基-2-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇
356	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
357	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙炔基-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
358	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
359	2-((1R,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
360	(2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)甲醇和(2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)甲醇
361	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(环戊-1-烯-1-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
362	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
363	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
364	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
365	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
366	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)甘氨酸甲酯

[0324]

化合物	名称
367	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
368	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
369	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
370	2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
371	2-((1R,5S,6S)-6-氨基-5-甲氧基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,5R,6R)-6-氨基-5-甲氧基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
372	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
373	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
374	(1R,2S,3R)-2-氨基-3-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇和(1S,2R,3S)-2-氨基-3-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇
375	3-溴-5-氯-2-((1R,2R)-2-(甲氨基)环己基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 3-溴-5-氯-2-((1S,2S)-2-(甲氨基)环己基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
376	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
377	(1R,5S,6R)-5-氨基-6-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇
378	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0325]

化合物	名称
379	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
380	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
381	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
382	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
383	2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
384	2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-1-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
385	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
386	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
387	5-氯-3-碘-2-((1R,6R)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 5-氯-3-碘-2-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
388	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
389	2-((3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
390	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-乙烯基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-乙烯基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0326]

化合物	名称
391	6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
392	6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
393	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-腈和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-腈
394	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-((2-甲氧基吡啶-3-基)乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
395	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-4-基乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
396	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
397	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
398	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
399	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2-氯-5-(二氟甲基)-7-甲基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
400	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
401	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
402	2-((1R,2S,6R)-6-氨基-2-甲基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,2R,6S)-6-氨基-2-甲基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0327]

化合物	名称
403	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
404	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
405	2-((3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
406	2-((3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
407	2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
408	2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
409	2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
410	2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
411	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
412	6-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
413	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
414	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2-氯-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
415	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-3-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
416	6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-7-碘-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
417	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
418	6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺和 6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0328]

化合物	名称
419	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-3-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
420	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
421	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
422	6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
423	6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
424	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-2-氯-5-(二氟甲基)-7-碘-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺
425	2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
426	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
427	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-1-(二氟甲基)-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺
428	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
429	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
430	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-乙炔基-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
431	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
432	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3-溴-5-氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0329]

化合物	名称
433	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
434	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-苄基-7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
435	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
436	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-甲基-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
437	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
438	2-((1R,6R)-6-氨基-3,4-二甲基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
439	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
440	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2,7-二氯-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
441	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-2-氯-7-甲基-N-(噻唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
442	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-((Z)-丁-2-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
443	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-氯-7-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-腈
444	2-((1R,6R)-6-氨基-3,4-二甲基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
445	(4R,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯
446	(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸
447	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-((3-氯吡啶-4-基)乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0330]

化合物	名称
448	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
449	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺
450	2-((1S,2R,5S,6S)-6-氨基-2,5-二甲基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺
451	5-(2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-(甲基(噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇
452	5-(2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((呋喃-2-基甲基)(甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇
453	5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-7-(苄基(甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇
454	5-(5-氯-2-((1R,6R)-6-(二甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇和 5-(5-氯-2-((1S,6S)-6-(二甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇,以及
455	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-((E)-戊-2-烯-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-((E)-戊-2-烯-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;

[0331] 其中该化合物的形式是其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体或同位素富集形式。

[0332] 一方面包括式(I)的化合物或其形式,选自

[0333]

化合物	化合物名称
24	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐
26	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
27	2-(3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐

[0334]

化合物	化合物名称
28	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
29	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
30	2-((1R,2S)-2-氨基-4,4-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐，和
31	(1R,2S)-2-氨基-1-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇盐酸盐和 2-((1R,2S)-2-氨基-4,4-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐
32	2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐
33	2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-N-(2-氟苄基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
37	2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐
38	2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐
41	2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐
46	2-((2R,3S)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((2S,3R)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
47	2-((2R,3R)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((2S,3S)-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
58	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐

[0335]

化合物	化合物名称
71	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
85	2-((2R,3R)-3-氨基双环[3.2.1]辛烷-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((2S,3S)-3-氨基双环[3.2.1]辛烷-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
124	2-((2R,3R)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((2S,3S)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
125	2-((2R,3S)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((2S,3R)-3-氨基-1-苯基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
139	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
140	2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
146	2-((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((3S,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
147	2-((4R,5R)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((4S,5S)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
148	2-((4R,5S)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((4S,5R)-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
149	2-((1R,2R)-2-氨基-5,5-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((1S,2S)-2-氨基-5,5-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐

[0336]

化合物	化合物名称
150	2-((2R,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((2S,3R)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
151	2-((2R,3R)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
152	2-((1R,2R)-2-氨基-4,4-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((1S,2S)-2-氨基-4,4-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
153	(1R,5S,6R)-6-氨基-5-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇甲酸盐和(1S,5R,6S)-6-氨基-5-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇甲酸盐
175	5-(2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇甲酸盐和 5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇甲酸盐
177	4-(2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇三氟乙酸盐和 4-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇三氟乙酸盐
183	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐
185	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
187	6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐
189	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐

[0337]

化合物	化合物名称
192	(2R,3S)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-酮盐酸盐和(2S,3R)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-酮盐酸盐
195	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
200	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐和 6-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐
204	2-((3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
205	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
208	2-((6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
209	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
211	(R)-5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1,2-二醇三氟乙酸盐
212	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
213	4-(2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇三氟乙酸盐和 4-(2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇三氟乙酸盐
216	(S)-5-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1,2-二醇三氟乙酸盐

化合物	化合物名称
226	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
227	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-(丙-1-炔-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
228	(1R,2R,3S)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇三氟乙酸盐和(1S,2S,3R)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇三氟乙酸盐
235	6-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)己-5-炔-1-醇三氟乙酸盐
238	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
243	6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐和 6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐
245	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-碘噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐
252	3-(2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇三氟乙酸盐和 3-(2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丙-2-炔-1-醇三氟乙酸盐
255	3-(6-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-4-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)丙-2-炔-1-醇三氟乙酸盐和 3-(6-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-2-氯-4-((呋喃-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)丙-2-炔-1-醇三氟乙酸盐
259	2-((2R,3R)-3-氨基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((2S,3S)-3-氨基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐

[0338]

[0339]

化合物	化合物名称
261	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
264	5-(5-氯-2-((1S,2S)-2-(甲氨基)环己基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐
266	2-((2R,3R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐和 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐
267	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-乙烯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
269	2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
272	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
275	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
284	2-((2R,3R,5R)-3-氨基-5-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((2S,3S,5S)-3-氨基-5-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
288	5-(5-氯-2-((1R,6R)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐和 5-(5-氯-2-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐;
290	2-((1R,3R,4R,6S)-4-氨基双环[4.1.0]庚烷-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((1S,3S,4S,6R)-4-氨基双环[4.1.0]庚烷-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
292	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-N-苄基-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐

[0340]

化合物	化合物名称
293	5-(2-氯-6-((1R,6R)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-4-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐和 5-(2-氯-6-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-4-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐
295	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-苄基-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
300	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
302	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
303	4-(5-氯-2-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇三氟乙酸盐
307	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-3-基乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
309	5-(5-氯-2-((2R,3R)-3-(甲氨基)四氢-2H-吡喃-2-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐和 5-(5-氯-2-((2S,3S)-3-(甲氨基)四氢-2H-吡喃-2-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇三氟乙酸盐
314	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
315	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
316	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐

[0341]

化合物	化合物名称
317	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-((三甲硅基)乙炔基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-((三甲硅基)乙炔基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐
319	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
320	7-(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)庚-6-炔-1-醇甲酸盐
322	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-5-氯-3-甲基-N-(苯基甲基-d2)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
324	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(丙-1,2-二亚乙基三胺-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(丙-1,2-二亚乙基三胺-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
329	(1R,5R,6S)-5-氨基-6-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇三氟乙酸盐和(1S,5S,6R)-5-氨基-6-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇三氟乙酸盐
330	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-7-乙炔基-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-7-乙炔基-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐
332	2-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(环戊-1-烯-1-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(环戊-1-烯-1-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
334	6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐和 6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐
339	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐

[0342]

化合物	化合物名称
342	2-((1R,2S,3S)-2-氨基-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((1S,2R,3R)-2-氨基-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
347	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐
350	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-乙烯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)-3-乙烯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
354	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2,7-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2,7-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐
355	(1R,2S,3R)-3-氨基-2-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇三氟乙酸盐和(1S,2R,3S)-3-氨基-2-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇三氟乙酸盐
359	2-((1R,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((1S,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
366	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)甘氨酸甲酸甲酯
370	2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
371	2-((1R,5S,6S)-6-氨基-5-甲氧基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐和 2-((1S,5R,6R)-6-氨基-5-甲氧基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐
372	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-7-溴-2-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐

[0343]

化合物	化合物名称
374	(1R,2S,3R)-2-氨基-3-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇三氟乙酸盐，和
375	3-溴-5-氯-2-((1R,2R)-2-(甲氨基)环己基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 3-溴-5-氯-2-((1S,2S)-2-(甲氨基)环己基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
377	(1R,5S,6R)-5-氨基-6-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇甲酸盐
378	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
381	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
383	2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-N-(丁-2-炔-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
387	5-氯-3-碘-2-((1R,6R)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 5-氯-3-碘-2-((1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
388	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-N-苄基-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
390	6-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-乙烯基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐和 6-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-乙烯基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺甲酸盐
393	2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-腈三氟乙酸盐和 2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-腈三氟乙酸盐
394	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-((2-甲氧基吡啶-3-基)乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐

[0344]

化合物	化合物名称
395	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-4-基乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
400	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-(氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
410	2-((3S,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3,5-二氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
421	2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐和 2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-3,5-二氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺甲酸盐
425	2-((1R,6S)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐和 2-((1S,6R)-6-氨基-2,2-二氟环己基)-3-溴-N-((E)-丁-2-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
442	2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-N-((Z)-丁-2-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
447	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-((3-氯吡啶-4-基)乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
448	2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺三氟乙酸盐
449	6-((1R,6R)-6-氨基环己-3-烯-1-基-2,2,3,4,5,5-d6)-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸盐
454	5-(5-氯-2-((1R,6R)-6-(二甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇甲酸盐和 5-(5-氯-2-((1S,6S)-6-(二甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)戊-4-炔-1-醇甲酸盐；

[0345] 其中该化合物的形式是其水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体、互变异构体或同位素富集形式。

[0346] 本申请还提供了药物组合物，其包含本文提供的化合物或其药学上可接受的盐，以及至少一种药学上可接受的载体。

[0347] 本申请还提供了治疗脊髓小脑性共济失调3型(SCA3)的方法，该方法包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0348] 该方法或用途的一方面包括式(I)的化合物或其形式，其中ATXN3前mRNA中的外显子4跳跃在剪接过程中被诱导。

[0349] 该方法或用途的一方面包括式(I)的化合物或其形式，其中ATXN3mRNA的水平降低。

[0350] 该方法或用途的一方面包括式(I)的化合物或其形式,其中ATXN3蛋白减少。

[0351] 本说明书的一方面涉及药物组合物,其包含式(I)的化合物或其形式和至少一种药学上可接受的赋形剂,用于向受试者施用以治疗脊髓小脑性共济失调3型(SCA3)(也称为Machado-Joseph病(MJD))。

[0352] 本说明书的一方面涉及用于治疗受试者的脊髓小脑性共济失调3型(SCA3)(也称为Machado-Joseph病(MJD))的药物的制备,所述药物包含式(I)的化合物或其形式和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0353] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。本文描述了用于本发明的方法和材料;也可以使用本领域已知的其他合适的方法和材料。

[0354] 材料、方法和实例仅是说明性的,而不是限制性的。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其他参考文献都通过引用整体并入本文。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。

[0355] 化学定义

[0356] 除非另有明确定义,否则本领域普通技术人员应理解上文和本文整个描述中使用的化学术语具有以下含义。

[0357] 如本文所用,术语“C_{1-6}烷基”通常指在直链或支链构型中具有1至8个碳原子的饱和烃基团,包括但不限于甲基、乙基、正丙基(也称为丙基(propyl)或丙基(propanyl))、异丙基、正丁基(也称为丁基(butyl)或丁基(butanyl))、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基(也称为戊基(pentyl)或戊基(pentanyl))、正己基(也称为己基(hexyl)或己基(hexanyl))等。在某些方面,C_{1-6}烷基包括但不限于C_{1-6}烷基、C_{1-4}烷基等。在可用化合价允许的情况下,C_{1-6}烷基基团任选地被本文所述的取代基取代。

[0358] 如本文所用,术语“C_{2-6}烯基”通常是指在直链或支链构型中具有2至8个碳原子和一个或多个碳-碳双键的部分不饱和烃基团,包括但不限于乙烯基(etheny1)(也称为乙烯基(vinyl))、烯丙基(allyl)、丙烯基等。在某些方面,C_{2-6}烯基包括但不限于C_{2-6}烯基、C_{2-4}烯基等。在可用化合价允许的情况下,C_{2-6}烯基基团任选地被本文所述的取代基取代。

[0359] 如本文所用,术语“C_{2-6}炔基”通常指在直链或支链构型中具有2至8个碳原子和一个或多个碳-碳三键的部分不饱和烃基团,包括但不限于乙炔基(ethynyl)(也称为乙炔基(acetyleny1))、丙炔基、丁炔基等。在某些方面,C_{2-6}炔基包括但不限于C_{2-6}炔基、C_{2-4}炔基等。在可用化合价允许的情况下,C_{2-6}炔基团任选地被本文所述的取代基取代。

[0360] 如本文所用,术语“C_{1-6}烷氧基”通常指在下式的直链或支链构型中具有1至8个碳原子的饱和烃基团:-OC_{1-6}烷基,包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。在某些方面,C_{1-6}烷氧基包括但不限于C_{1-6}烷氧基、C_{1-4}烷氧基等。在可用化合价允许的情况下,C_{1-6}烷氧基团任选地被本文所述的取代基取代。

[0361] 如本文所用,术语“C_{1-6}烷氧基-C_{2-6}炔基”是指下式的基团:-C_{2-6}炔基-O-C_{1-6}烷基,其中在可用化合价允许的情况下,C_{2-6}炔基被一个或多个C_{1-6}烷氧基团部分或完全取代。

[0362] 如本文所用,术语“氧代”是指下式的基团:=O。

[0363] 如本文所用,术语“羧基”是指下式的基团:-COOH,-C(O)OH或-CO_2H。

[0364] 如本文所用,术语“C_{1-6}烷氧基-羰基”或“CO_2C_{1-6}烷基”是指下式的基团:-COO-C_{1-6}烷基、-C(O)O-C_{1-6}烷基或-CO_2-C_{1-6}烷基。

[0365] 如本文所用,术语“氨基甲酰基(carbamoyl)”是指下式的基团:-C(O)NH_2。

[0366] 如本文所用,术语“C_{3-8}环烷基”通常指饱和或部分不饱和的单环、双环或多环烃基团,包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基等。在某些方面,C_{3-8}环烷基包括但不限于C_{3-8}环烷基、C_{5-8}环烷基等。在可用化合价允许的情况下,C_{3-10}环烷基基团任选地被本文所述的取代基取代。

[0367] 如本文所用,术语“芳基”通常指单环、双环或多环的芳族碳原子环结构基团,包括但不限于苯基、萘基、蒽基、芴基、蒽基、菲基等。在可用化合价允许的情况下,芳基基团任选地被本文所述的取代基取代。

[0368] 如本文所用,术语“杂芳基”通常指单环、双环或多环的芳族碳原子环结构基团,其中,在结构稳定性允许的情况下,一个或多个碳原子环成员被一个或多个杂原子(例如O、S或N原子)替换,“杂芳基”包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、1,3-噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、吲哚基、吲唑基、吲嗪基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、1,3-苯并噁唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基等。在可用化合价允许的情况下,杂芳基基团任选地在碳或氮原子环成员上被本文所述的取代基取代。

[0369] 在某些方面,杂芳基基团的命名可以不同,例如在非限制性实施例中,其中呋喃基(furanyl)也可以称为呋喃基(furyl),噻吩基(thiophenyl)也可以称为噻吩基(thienyl),吡啶基(pyridinyl)也可以称为吡啶基(pyridyl),苯并噻吩基(benzothiophenyl)也可以称为苯并噻吩基(benzothienyl),1,3-苯并噁唑基(1,3-benzoxazolyl)也可以称为1,3-苯并噁唑基(1,3-benzooxazolyl)。

[0370] 在某些其他方面,杂芳基基团的术语也可包括其他位置异构体,例如在非限制性实施例中,其中术语吡咯基也可包括2H-吡咯基、3H-吡咯基等,术语吡唑基也可包括1H-吡唑基等,术语咪唑基也可包括1H-咪唑基等,术语三唑基也可包括1H-1,2,3-三唑基等,术语噁二唑基也可包括1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基等,术语四唑基也可包括1H-四唑基、2H-四唑基等,术语吲哚基也可包括1H-吲哚基等,术语吲唑基也可包括1H-吲唑基、2H-吲唑基等,术语苯并咪唑基也可包括1H-苯并咪唑基,术语嘌呤基也可包括9H-嘌呤基等。

[0371] 如本文所用,术语“杂环基”通常指饱和或部分不饱和的单环、双环或多环碳原子环结构基团,其中,在结构稳定性允许的情况下,一个或多个碳原子环成员被杂原子(例如O、S或N原子)替代,“杂环基”包括但不限于环氧乙烷基、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、氮杂环丁烷基(azetidinyl)、四氢呋喃基、吡咯啉基(pyrrolinyl)、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噁唑啉基(isoxazolinyl)、异噁唑烷基(isoxazolidinyl)、异噻唑啉基、异噻唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、三唑啉基、三唑烷基、噁二唑啉基(oxadiazolinyl)、噁二唑烷基(oxadiazolidinyl)、噻二唑啉基(thiadiazolinyl)、噻二唑烷基(thiadiazolidinyl)、四唑啉基(tetrazolinyl)、四唑烷基(tetrazolidinyl)、吡喃基、二氢-2H-吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基(thiopyranyl)、1,3-二噁烷基(1,3-dioxanyl)、1,3-噁嗪基(1,3-oxazinanyl)、1,2,5,6-四氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌

啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、1,4-二氮杂环庚烷基(1,4-diazepanyl)、1,3-苯并二氧杂环戊烯基(1,3-benzodioxolyl)、1,4-苯并二噁烷基(1,4-benzodioxanyl)等。在可用化合价允许的情况下,杂环基基团任选在碳或氮原子环成员上被本文所述的取代基取代。

[0372] 如本文所用,术语“C_{1-4}烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C_{1-4}烷基。

[0373] 如本文所用,术语“卤代-C_{1-4}烷基-氨基”是指下式的基团:-NH-C_{1-4}烷基,其中在可用化合价允许的情况下,C_{1-4}烷基被一个或多个卤素原子部分或完全取代。

[0374] 如本文所用,术语“(C_{1-4}烷基)$_2$-氨基”是指下式的基团:-N(C_{1-4}烷基)$_2$。

[0375] 如本文所用,术语“C_{1-6}烷基-硫基”是指下式的基团:-S-C_{1-6}烷基。

[0376] 如本文所用,术语“C_{1-6}烷基-亚硫酰基(sulfoxyl)”是指下式的基团:-S(O)-C_{1-6}烷基。

[0377] 如本文所用,术语“C_{1-6}烷基-磺酰基(sulfonyl)”是指下式的基团:-SO_2-C_{1-6}烷基。

[0378] 如本文所用,术语“卤素(halo)”或“卤素(halogen)”通常指卤素原子基团,包括氟、氯、溴和碘。

[0379] 如本文所用,术语“卤代-C_{1-6}烷基”是指下式的基团:-C_{1-6}烷基-卤素,其中在可用化合价允许的情况下,C_{1-6}烷基被一个或多个卤素原子部分或完全取代。

[0380] 如本文所用,术语“卤代-C_{1-6}烷氧基”是指下式的基团:-O-C_{1-6}烷基-卤素,其中在可用化合价允许的情况下,C_{1-6}烷基被一个或多个卤素原子部分或完全取代。

[0381] 如本文所用,术语“氘代-C_{1-6}烷基”是指下式的基团:-C_{1-6}烷基,其中在可用化合价允许的情况下,C_{1-6}烷基被一个或多个氘原子部分或完全取代。

[0382] 如本文所用,术语“羟基”是指下式的基团:-OH。

[0383] 如本文所用,术语“羟基-C_{1-6}烷基”是指下式的基团:-C_{1-6}烷基-OH,其中在可用化合价允许的情况下,C_{1-6}烷基被一个或多个羟基基团部分或完全取代。

[0384] 如本文所用,术语“羟基-C_{2-6}炔基”是指下式的基团:-C_{2-6}炔基-OH,其中在可用化合价允许的情况下,C_{2-6}炔基被一个或多个羟基基团部分或完全取代。

[0385] 如本文所用,术语“硫代-C_{1-6}烷基”是指下式的基团:-C_{1-6}烷基-SH,其中在可用化合价允许的情况下,C_{1-6}烷基被一个或多个-SH基团部分或完全取代。

[0386] 如本文所用,术语“C_{1-6}烷氧基-C_{2-6}炔基”是指下式的基团:-C_{2-6}炔基-C_{1-6}烷氧基基团,其中在可用化合价允许的情况下,C_{2-6}炔基被一个或多个羟基基团部分或完全取代。

[0387] 如本文所用,术语“(CH_3)$_3$Si-C_{2-6}炔基”是指下式的基团:-C_{2-6}炔基-Si(CH_3)$_3$。

[0388] 如本文所用,术语“杂芳基-C_{2-6}-炔基”是指下式的基团:C_{2-6}炔基-杂芳基。

[0389] 如本文所用,术语“取代基”是指在指定原子位置被取代的核心分子的原子上的位置变量,替代指定原子上的一个或多个氢,条件是不超过指定原子的正常化合价,并且该取代产生稳定的化合物。只有当取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时,才允许这种组合。本领域普通技术人员应该注意到,任何如本文所述或所示的似乎不满足化合价的碳和杂原子被假定具有足够数量的氢原子来满足所述或所示的化合价。在某些情况下,具有双键(例如,“氧代”或“=O”)作为连接点的一个或多个取代基可以在取代基内中描述、显示或列出,其中该结构可以仅显示单键作为与式(I)的核心结构的连接点。本领域普通技术人员将会理解,虽然只显示了单键,但是双键也适用于那些取代基。

[0390] 如本文所用,术语“等”,参照本文提供的化学术语的定义,是指本领域技术人员可以预期的化学结构的变化,包括但不限于异构体(包括链、支链或位置结构异构体)、环系统的水合(包括饱和或部分不饱和的单环、双环或多环结构)和在可用合价允许的情况下产生稳定的化合物的所有其它变化。

[0391] 出于本说明书的目的,当式(I)的化合物或其形式的一个或多个取代基变量包括结合至式(I)的化合物中的官能团时,在所公开的化合物中任何位置出现的每个官能团可以独立选择,并且视情况独立和/或任选地被取代。

[0392] 如本文所用,术语“独立选择的”或“各自选择的”是指取代基列表中可能在式(I)的结构上出现不止一次的官能团变量,每次出现时的取代模式独立于任何其它出现时的模式。此外,在本文所述化合物的任何结构式或结构上使用通用取代基变量应理解为包括用包括在特定种类内的种类取代基来替代通用取代基,例如芳基可以被替代为苯基或萘基,并且所得化合物将包括在本文所述化合物的范围内。

[0393] 如本文所用,术语“每种情况”或“在每种情况下,当存在时”,当用在短语例如“……C_{3-10}环烷基、C_{3-10}环烷基-C_{1-4}烷基、芳基、芳基-C_{1-4}烷基、杂芳基、杂芳基-C_{1-4}烷基、杂环基和杂环基-C_{1-4}烷基”之前时,是指C_{3-10}环烷基、芳基、杂芳基和杂环基环体系,当它们各自单独存在或作为取代基存在时。

[0394] 如本文所用,术语“任选取代的”是指被特定的取代基变量、基团、自由基或部分任选取代。

[0395] 如本文所用,术语“D”是指氘原子。

[0396] 如本文所用,术语“富含同位素”是指式I的化合物或其与本文所述相同的形式,但事实上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子替代。可并入本文所述的式I的化合物或其形式的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如H^2、H^3、C^{13}、C^{14}、N^{15}、O^{18}、O^{17}、P^{31}、P^{32}、S^{35}、F^{18}、Cl^{35}和Cl^{36},它们中的每一种也在本说明书的范围内。

[0397] 化合物形式

[0398] 如本文所用,术语“形式”是指具有选自由其游离酸、游离碱、盐、水合物、溶剂化物、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、立体异构体和互变异构体形式组成的组的形式的式(I)的化合物。

[0399] 在本文描述的某些方面,式(I)的化合物的形式是其游离酸、游离碱或盐。

[0400] 在本文描述的某些方面,式(I)的化合物的形式是其盐。

[0401] 在本文描述的某些方面,式(I)的化合物的形式是其立体异构体、外消旋体、对映异构体或非对映异构体。

[0402] 在本文描述的某些方面,式(I)的化合物的形式是其互变异构体。

[0403] 在本文描述的某些方面,式(I)的化合物的形式是药学上可接受的形式。

[0404] 在本文描述的某些方面,分离式(I)的化合物或其形式以供使用。

[0405] 如本文所用,术语“分离的”是指根据本文所述或本领域技术人员公知的一种或多种分离或纯化方法(例如,色谱法、重结晶等)从合成方法(例如,从反应混合物)或天然来源或其组合中分离和/或纯化后的式(I)的化合物或其形式的物理状态,其纯度足以通过本文所述或本领域技术人员公知的标准分析技术来表征。

[0406] 如本文所用,术语“受保护的”是指当化合物进行反应时,式(I)的化合物或其形式中的官能团处于被修饰的形式,以阻止在受保护位点的不希望的副反应。合适的保护基团将被本领域普通技术人员以及参考标准教科书(例如T.W.Greene et al,Protective Groups in organic Synthesis(1991),Wiley,New York.)所熟知。这种官能团包括羟基、苯酚、氨基和羧酸。羟基或苯酚的合适保护基团包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基、取代的苄基、甲基、甲氧基甲醇等。氨基、脒基和胍基的合适保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。羧酸的合适保护基团包括烷基、芳基或芳基烷基酯。在某些情况下,保护基团也可以是聚合物树脂,例如Wang树脂或2-氯三苯甲基-氯树脂。可以根据标准技术添加或去除保护基团,这对于本领域技术人员来说是众所周知的,如本文所述。本领域技术人员还将理解,尽管本文所述化合物的这种受保护的衍生物本身可能不具有药理活性,但它们可被施用于受试者,然后在体内代谢形成本文所述的具有药理活性的化合物。因此,此类衍生物可被称为“前药”。本文所述化合物的所有前药都包括在本文所述用途的范围内。

[0407] 本文所述的一种或多种化合物可以以非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)的溶剂化形式存在,并且本文的描述旨在包括溶剂化形式和非溶剂化形式。

[0408] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指本文所述化合物与一种或多种溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合涉及不同程度的离子键和共价键,包括氢键。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子结合至结晶固体的晶格中时。如本文所用,“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物。合适的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。

[0409] 如本文所用,术语“水合物”是指溶剂化物,其中溶剂分子是水。

[0410] 式(I)的化合物可以形成盐,这也包括在本说明书的范围内。除非另有说明,本文提及的式(I)的化合物或其形式应理解为包括其盐的形式。本文使用的术语“盐”是指与无机和/或有机酸形成的酸性盐,以及与无机和/或有机碱形成的碱性盐。此外,当式(I)的化合物或其形式包含碱性部分(例如但不限于胺部分)和酸性部分(例如但不限于羧酸)时,可以形成两性离子(“内盐”),并且包括在本文所用的术语“盐”中。

[0411] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本文所述化合物的那些盐,其用于哺乳动物是安全有效的(即无毒、生理上可接受的),并且具有生物活性,尽管其它盐也是有用的。式(I)的化合物的盐可以例如通过使式(I)的化合物或其形式与一定量的酸或碱(例如等量的酸或碱)在介质(例如盐在其中沉淀的介质)中或在水性介质中反应,然后冻干来形成。

[0412] 药学上可接受的盐包括本文所述化合物中存在的一种或多种酸性基团或碱性基团的盐。酸加成盐的具体方面包括但不限于乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、氯化物、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、龙胆酸盐、葡萄糖酸盐(gluconate)、葡萄糖醛酸盐(glucaronate)、谷氨酸盐、碘化物、异烟酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐、丙酸盐、蔗糖盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)(也称为甲苯磺酸盐(tosylate))、三氟

乙酸盐等。酸加成盐的某些特定方面包括氯化物或二氯化物。

[0413] 此外,通常被认为适合由碱性药物化合物形成药学上有用的盐的酸在例如在P.Stahl et al,Camille G.(eds.)Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties,Selection and Use.(2002)Zurich:Wiley-VCH;S.Berge et al,Journal of Pharmaceutical Sciences(1977)66(1)1-19;P.Gould,International J.of Pharmaceutics(1986)33,201-217;Anderson et al,The Practice of Medicinal Chemistry(1996),Academic Press,New York;以及The Orange Book(Food&Drug Administration,Washington,D.C.on their website)中描述。这些公开内容在此引入作为参考。

[0414] 合适的碱式盐包括但不限于铝盐、铵盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。

[0415] 所有这些酸盐和碱盐都包括在本文所述的药学上可接受的盐的范围内。此外,出于本说明书的目的,所有这些酸盐和碱盐被认为等同于相应化合物的游离形式。

[0416] 式(I)的化合物及其形式还可以互变异构体形式存在。所有这些互变异构体形式都被考虑并旨在包括在本文所述的式(I)的化合物或其形式的范围内。

[0417] 式(I)的化合物或其形式可以含有不对称或手性中心,因此以不同的立体异构形式存在。本说明书旨在包括式(I)的化合物的所有立体异构形式及其混合物,包括外消旋混合物。

[0418] 本文所述的化合物可以包括一个或多个手性中心,因此可以作为外消旋混合物(R/S)或基本上纯的对映异构体和非对映异构体存在。这些化合物也可以作为基本上纯的(R)或(S)对映体存在(当存在一个手性中心时)。在一个特定的方面,本文所述的化合物是(S)异构体,并且可以作为基本上仅包含(S)异构体的对映体纯组合物存在。在另一个特定的方面,本文所述的化合物是(R)异构体,并且可以作为基本上仅包含(R)异构体的对映体纯组合物存在。如本领域技术人员将认识到的,当存在一个以上手性中心时,如IUPAC命名建议所定义的,本文所述的化合物也可以以(R,R)、(R,S)、(S,R)或(S,S)异构体存在。

[0419] 如本文所用,术语“手性”是指键合至四个不同取代基上的碳原子。本文使用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;以及Eliel,E.and Wilen,S.,″Stereochemistry of Organic Compounds″,John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994。在描述旋光性化合物时,前缀D和L,或R和S用来表示分子的围绕其一个或多个手性中心的绝对构型。根据Cahn、Ingold和Prelog的顺序规则(Cahn et al.Angew.Chem.Inter.Edit.1966,5,385;errata 511),对所考虑的手性中心上的取代基进行排序。

[0420] 如本文所用,术语“基本上纯的”是指基本上由单一异构体组成的化合物,单一异构体的含量大于或等于90%,大于或等于92%,大于或等于95%,大于或等于98%,大于或等于99%,或等于100%。

[0421] 在说明书的一个方面,式(I)的化合物或其形式是基本上纯的(S)对映异构体形式,其存在的含量大于或等于90%,大于或等于92%,大于或等于95%,大于或等于98%,大于或等于99%,或等于100%。

[0422] 在说明书的一个方面,式(I)的化合物或其形式是基本上纯的(R)对映异构体形式,其存在的含量大于或等于90%,大于或等于92%,大于或等于95%,大于或等于98%,大

于或等于99％,或等于100％。

[0423] 如本文所用,“外消旋体”是非“对映异构体纯”的异构形式的任何混合物,包括例如但不限于比例为约50/50、约60/40、约70/30或约80/20的混合物。

[0424] 此外,本说明书包含所有几何异构体和位置异构体。例如,如果式(I)的化合物或其形式包含双键或稠环,顺式和反式形式以及它们的混合物都包括在说明书的范围内。非对映异构体混合物可以根据它们的物理化学差异,通过本领域技术人员熟知的方法(例如通过色谱法和/或分级结晶)分离成它们各自的非对映异构体。对映异构体可以通过使用手性HPLC柱或本领域技术人员已知的其它色谱方法来分离。对映异构体也可以通过以下方式分离:通过与合适的旋光化合物(例如手性助剂,如手性醇或莫舍氏酰氯(Mosher's acid chloride))反应,将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体,并将各个非对映异构体转化(例如水解)为相应的纯对映异构体。此外,一些式(I)的化合物可以是阻转异构体(例如,取代的联芳基),并且被认为是本说明书的一部分。

[0425] 本发明化合物(包括化合物的盐、溶剂化物、酯和前药以及前药的盐、溶剂化物和酯)的所有立体异构体(例如几何异构体、旋光异构体等),例如由于各种取代基上的不对称碳而可能存在的立体异构体,包括对映异构体形式(即使在不存在不对称碳的情况下也可能存在)、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式,以及位置异构体,都在本说明书的范围内。本文所述化合物的单个立体异构体可以例如基本上不含其它异构体,或者可以存在于外消旋混合物中,如上所述。

[0426] 术语“盐”、“溶剂化物”等的使用旨在同样适用于本发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体或外消旋体。

[0427] 使用由PerkinElmer Informatics有限公司提供的ChemDraw®软件版本20.1.1的结构命名特征获得化学名称,并且通常符合IUPAC(国际纯粹和应用化学联盟(International Union for Pure and Applied Chemistry))关于有机化学命名的建议和CAS索引规则。化学名称可能只有括号,也可能有圆括号和方括号。根据命名惯例,立体化学描述符也可以放在名称本身的不同位置。本领域普通技术人员将认识到这些格式变化,并理解它们提供相同的化学结构。

[0428] 化合物用途

[0429] 本文提供了在有需要的受试者中治疗疾病的方法。如本文所用,术语“受试者”或“患者”指任何动物,包括哺乳动物。例如,小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马、灵长类动物和人。在某些方面,受试者是人。

[0430] 如本文所用,短语“治疗有效量”是指在组织、系统、动物、个体或人体中引起研究者、兽医、医生或其他临床医生所寻求的生物或药物反应的活性化合物或药剂的量。在一些方面,向受试者或个体施用的化合物或其药学上可接受的盐的剂量为约1mg至约2g、约1mg至约1000mg、约1mg至约500mg、约1mg至约100mg、约1mg至50mg或约50mg至约500mg。

[0431] 如本文所用,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是以下的指一种或多种:(1)预防疾病;例如,在可能易患疾病、病症或障碍但尚未经历或表现出该疾病的病理学或症状学的个体中预防该疾病、病症或障碍;(2)抑制疾病;例如,抑制正在经历或表现疾病、病症或障碍的病理学或症状学的个体中的疾病、病症或障碍(即,阻止病理学和/或症状学的进一步发展);和(3)改善疾病;例如,改善正在经历或表现疾病、病症或障碍的病理学

或症状学的个体的疾病、病症或障碍(即,逆转病理学和/或症状学),例如降低疾病的严重性或减少或缓解疾病的一种或多种症状。

[0432] 本申请提供了在有需要的受试者中治疗SCA3的方法,包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物(即,式(I)的化合物)。

[0433] 本文还提供了治疗患有由ATXN3基因中异常重复扩增引起的疾病的受试者的方法,所述异常重复扩增导致具有polyQ扩增的突变ATXN3蛋白,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物(即式(I)的化合物)。

[0434] 本文还提供了降低受试者中ATXN3突变蛋白的方法,包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物(即式(I)的化合物)。

[0435] 在本文提供的方法的一些方面,化合物选自式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0436] 本文还提供了在受试者中诱导突变ATXN3前mRNA的外显子跳跃的方法,包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0437] 本文还提供了在细胞中诱导突变ATXN3前mRNA的外显子跳跃的方法,包括将细胞(例如体外或体内)与式(I)的化合物或其形式接触。

[0438] 本文还提供了在基因中诱导突变ATXN3前mRNA的外显子跳跃的方法,包括将基因(例如,在表达该基因的细胞或受试者中)与式(I)的化合物或其形式接触。

[0439] 本文还提供了在有需要的受试者中诱导突变ATXN3前mRNA的外显子4跳跃的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0440] 本文还提供了在细胞中诱导突变ATXN3前mRNA的外显子4跳跃的方法,该方法包括将细胞(例如体外或体内)与式(I)的化合物或其形式接触。

[0441] 本文还提供了在基因中诱导突变ATXN3前mRNA的外显子4跳跃的方法,包括将该基因(例如,在表达该基因的细胞或受试者中)与式(I)的化合物或其形式接触。

[0442] 其中还提供了在有需要的受试者中产生ATXN3ΔE4的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0443] 其中还提供了在细胞中产生ATXN3ΔE4的方法,该方法包括将细胞(例如体外或体内)与式(I)的化合物或其形式接触。

[0444] 本文还提供了在基因中产生ATXN3ΔE4的方法,包括将该基因(例如,在表达该基因的细胞或受试者中)与式(I)的化合物或其形式接触。

[0445] 本文还提供了减少有需要的受试者中突变ATXN3mRNA的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。例如,这些方法包括降低受试者血清样品中突变ATXN3 mRNA的浓度。

[0446] 在一些方面,可以在血清中(例如,在施用式(I)的化合物或其形式之前从受试者获得的血液样品中,以及在施用本文提供的化合物之后从受试者获得的血液样品中)测量突变ATXN3 mRNA。在一些方面,在施用本文提供的化合物1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、14天、21天、28天和/或30天后,获得施用后从受试者获得的血液样品。例如,参见F.B.Axelrod et al.,Pediatr Res(2011)70(5):480-483;和R.S.Shetty et al.,Human Molecular Genetics(2011)20(21):4093-4101,这两篇文献的全部内容通过引用并入本文。

[0447] 本文还提供了减少细胞中突变ATXN3mRNA的方法,该方法包括将细胞(例如体外或体内)与治疗有效量的式(I)的化合物或其盐形式接触。相对于不施用本文提供的化合物的受试者中的细胞,经处理的细胞中突变ATXN3 mRNA的含量减少。降低细胞中突变ATXN3mRNA含量的方法可以通过在体外将细胞与式(I)的化合物或其形式接触来进行,从而在体外降低细胞中突变ATXN3 mRNA的含量。这种减少突变ATXN3 mRNA的含量的体外方法的用途包括但不限于在筛选试验中的用途(例如,其中式(I)的化合物或其形式用作阳性对照或标准,与在减少突变ATXN3 mRNA的含量方面具有未知活性或效力的一种或多种化合物相比)。

[0448] 在一些方面,突变ATXN3mRNA的含量在细胞中减少,所述细胞选自由肺细胞、肌肉细胞、肝细胞、心脏细胞、脑细胞、肾细胞、脾细胞和神经细胞(例如坐骨神经细胞或三叉神经细胞)或它们的任意组合组成的组。在其一些方面,血浆中的突变ATXN3 mRNA的含量减少。

[0449] 减少细胞中突变ATXN3mRNA的方法可以通过例如在体内将细胞(例如,肺细胞、肌肉细胞、肝细胞、心脏细胞、脑细胞、肾细胞、脾细胞或神经细胞)与式(I)的化合物或其形式接触来进行,从而在体内减少受试者中突变ATXN3 mRNA的含量。通过使受试者中存在有效量的式(I)的化合物或其形式来实现接触,以实现突变ATXN3 mRNA的含量减少。这可以通过例如向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式来实现。这种减少突变ATXN3mRNA的含量的体内方法的用途包括,但不限于,用于治疗疾病或病症的方法中,其中突变ATXN3 mRNA含量的减少是有益的。

[0450] 在其一些方面,例如在患有SCA3的受试者中,突变ATXN3 mRNA的含量在细胞中减少,所述细胞选自由肺细胞、肌肉细胞、肝细胞、心脏细胞、脑细胞、肾细胞、脾细胞和神经细胞(例如坐骨神经细胞或三叉神经细胞)或它们的任意组合组成的组。该方法优选通过向患有SCA3的受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式来实施。

[0451] 本文还提供了降低有需要的受试者中ATXN3突变蛋白表达的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。例如,这些方法包括降低受试者血清样品中ATXN3突变蛋白的表达。本文还提供了降低有需要的受试者中ATXN3突变蛋白表达的平均百分比的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0452] 本文还提供了降低细胞中ATXN3突变蛋白表达的方法(例如,体外或体内),该方法包括将细胞与治疗有效量的式(I)的化合物或其形式接触。在某些方面,该方法是体外方法。在一些方面,该方法是体内方法。在一些方面,在选自由肺细胞、肌肉细胞、肝细胞、心脏细胞、脑细胞、肾细胞、脾细胞和神经细胞(例如,坐骨神经细胞或三叉神经细胞)或它们的任意组合组成的组中的细胞中,ATXN3突变蛋白表达的量减少。在其一些方面,血浆中ATXN3突变蛋白表达的量减少。

[0453] 本文还提供了降低有需要的受试者中ATXN3突变蛋白水平的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。例如,这些方法包括降低受试者血清样品中的ATXN3突变蛋白水平。本文还提供了降低有需要的受试者中ATXN3突变蛋白水平的平均百分比的方法,该方法包括向受试者施用有效量的式(I)的化合物或其形式。

[0454] 本文还提供了降低细胞中ATXN3突变蛋白水平的方法(例如,体外或体内),该方法包括将细胞与治疗有效量的式(I)的化合物或其形式接触。

[0455] 在一些方面,该方法是体外方法。在一些方面,该方法是体内方法。在一些方面,在

选自由肺细胞、肌肉细胞、肝细胞、心脏细胞、脑细胞、肾细胞、脾细胞和神经细胞(例如,坐骨神经细胞或三叉神经细胞)或它们的任意组合组成的组中的细胞中,ATXN3突变蛋白水平的含量降低。在其一些方面,血浆中ATXN3突变蛋白水平的含量降低。

[0456] 在一些方面,一种或多种式(I)的化合物或其形式可以与至少一种另外的药剂组合施用至有需要的受试者。

[0457] 用于与本申请的化合物组合使用以治疗本文提供的疾病的合适的其它药剂的其它实例包括但不限于抗氧化剂、抗炎剂、类固醇、免疫抑制剂或其它药剂(例如治疗性抗体)。在一些方面,可以将式(I)的化合物或其形式与至少一种用于治疗SCA3的另外的药剂组合施用至有需要的受试者。

[0458] 当用作治疗剂时,本文提供的化合物可以以药物组合物的形式施用;因此,本文所述的方法可以包括施用药物组合物。这些组合物可以如本文或别处所述制备,并且可以通过多种途径施用,这取决于是否需要局部或全身治疗以及待治疗的区域。施用可以是肺部的(例如,通过吸入或吹入粉末或气溶胶,包括通过喷雾器;气管内或鼻内)、口服或肠胃外。肠胃外施用可以包括但不限于静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内注射或输注;或颅内(例如鞘内、眼内或心室内)施用。肠胃外施用可以是单次快速给药的形式,或者可以是例如通过连续灌注泵施用。常规药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必需的或理想的。在一些方面,本文提供的化合物适于口服施用和肠胃外施用。在一些方面,本文提供的化合物适于口服施用。在一些方面,本文提供的化合物适于肠胃外施用。在一些方面,本文提供的化合物适于静脉内施用。在一些方面,本文提供的化合物适用于经皮施用(例如,使用贴片或微针施用)。用于局部施用的药物组合物可以包括透皮贴剂(例如,正常的或电刺激的)、软膏、洗液、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。常规药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必需的或理想的。

[0459] 还提供了药物组合物,其包含作为活性成分的式(I)的化合物或其形式以及一种或多种药学上可接受的载体(赋形剂)。在制备本文提供的组合物时,通常将活性成分与赋形剂混合,用赋形剂稀释或封装在载体中,所述载体为例如胶囊、小袋、纸或其它容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体材料,作为活性成分的赋形剂、载体或介质。因此,组合物可以是片剂、丸剂、粉剂、锭剂、小袋、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳剂、溶液、糖浆、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、软膏、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液和无菌包装粉末的形式。

[0460] 合适的赋形剂的一些实例包括但不限于乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。该制剂还可以包括但不限于润滑剂(例如滑石、硬脂酸镁和矿物油);湿润剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂(例如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯);甜味剂;调味剂或它们的组合。

[0461] 活性化合物可以在很宽的剂量范围内有效,并且通常以药物有效量施用。应当理解,待施用的化合物的量和施用方案通常由医生根据相关情况(包括待治疗的疾病、所选择的施用途径、实际施用的化合物、个体受试者的年龄、体重和响应、受试者症状的严重程度等)决定。

[0462] 在另一个方面,观察到的关于式(I)的化合物或其形式的浓度-生物效应关系表明

目标血浆浓度范围为约0.001μg·hr/mL至约50μg·hr/mL,约0.01μg·hr/mL至约20μg·hr/mL,约0.05μg·hr/mL至约10μg·hr/mL,或约0.1μg·hr/mL至约5μg·hr/mL。为了达到这样的血浆浓度,本文所述的化合物可以以不同的剂量(例如但不限于1.0ng至10,000mg)施用。

[0463] 在一个方面,可以基于受试者或患者的特定因素来施用达到有效目标血浆浓度的剂量,其中基于重量的施用剂量可以在约0.001mg/kg/天至约3500mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约3000mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约2500mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约2000mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约1500mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约1000mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约500mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约250mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约200mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约150mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约100mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约75mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约50mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约25mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约10mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约5mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约1mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、或约0.001mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约3500mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约3000mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约2500mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约2000mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约1500mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约1000mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约500mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约250mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约200mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约150mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约100mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约75mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约50mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约25mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约10mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约5mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约1mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、或约0.01mg/kg/天至约0.1mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约3500mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约3000mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约2500mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约2000mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约1500mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约1000mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约500mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约250mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约200mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约150mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约100mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约75mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约50mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约25mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约5mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约1mg/kg/天、或约0.1mg/kg/天至约0.5mg/kg/天的范围内。

[0464] 根据与受试者相关的因素,通过在临床医生或本领域技术人员的技能和判断范围内的常规实验可以确定给定受试者的有效量。可以调整剂量和施用以提供足够水平的一种或多种活性剂或维持所需的效果。可以考虑的因素包括基因筛查、疾病状态的严重性、疾病进展的状态、受试者的总体健康状况、种族、年龄、体重、性别、饮食、施用的当日时间和频率、一种或多种药物组合、反应敏感性、使用其他疗法的经历和对疗法的耐受性/响应。

[0465] 为达到有效目标血浆浓度的施用剂量可以每日口服施用一次(大约24小时一次;即“q.d.”)、两次(大约12小时内一次;即“b.i.d.”或“q.12h”),三次(大约8小时一次;即“t.i.d.”或“q.8h”),或四次(大约6小时一次;即“q.d.s.”、“q.i.d.”或“q.6h”)。

[0466] 在某些方面,对于体重在约40kg至约200kg范围内的患者或受试者,为达到有效的

目标血浆浓度而施用的剂量也可以以单剂量、分剂量或连续剂量施用(对于高于或低于该范围的患者或受试者,特别是40kg以下的儿童,可以调节该剂量)。典型的成年受试者的中值体重预计在约70kg的范围内。长效药物组合物可以每2、3或4天施用一次,每周施用一次,或每两周施用一次,这取决于特定制剂的半衰期和清除率。

[0467] 本文所述的化合物和组合物可以通过本领域已知的任何药物递送途径施用至受试者。非限制性实例包括口服、眼部、直肠、经颊、局部、鼻、舌下、经皮、皮下、肌内、静脉内(推注和输注)、脑内和肺部施用途径。

[0468] 在另一个方面,可以基于本文所述的剂型来调节施用的剂量,所述剂型被配制用于以约0.02mg/天、0.025mg/天、0.03mg/天、0.05mg/天、0.06mg/天、0.075mg/天、0.08mg/天、0.09mg/天、0.10mg/天、0.20mg/天、0.25mg/天、0.30mg/天、0.50mg/天、0.60mg/天、0.75mg/天、0.80mg/天、0.90mg/天、1.0mg/天、1.10mg/天、1.20mg/天、1.25mg/天、1.50mg/天、1.75mg/天、2.0mg/天、3.0mg/天、5.0mg/天、10mg/天、20mg/天、30mg/天、40mg/天、50mg/天、100mg/天、150mg/天、200mg/天、250mg/天、300mg/天、400mg/天、500mg/天、1000mg/天、1500mg/天、2000mg/天、2500mg/天、3000mg/天或4000mg/天递送。

[0469] 对于任何化合物,可以在细胞培养试验或相关的动物模型(例如小鼠、豚鼠、黑猩猩、狨猴或绢毛猴动物模型)中初步估计有效量。相关的动物模型也可用于确定合适的浓度范围和施用途径。然后,这些信息可用于确定施用于人的有效剂量和途径。治疗效果和毒性可以通过细胞培养物或实验动物中的标准药学程序来确定,例如ED_{50}(对50%的群体治疗有效的剂量)和LD_{50}(对50%的群体致死的剂量)。治疗效果和毒性效果之间的剂量比是治疗指数,并且可以表示为比率,LD_{50}/ED_{50}。在某些方面,有效量使得达到大的治疗指数。在更具体的方面,剂量在包括几乎没有或没有毒性的ED_{50}的循环浓度范围内。剂量可以在此范围内变化,这取决于所采用的剂型、患者的敏感性和施用途径。

[0470] 本说明书范围内包括的另一个方面是本文所述化合物的体内代谢产物的用途。这种产物可以由例如施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生,主要是由于酶促过程。因此,本说明书包括通过包括使本文所述化合物与哺乳动物组织或哺乳动物接触足以产生其代谢产物的一段时间的方法产生的化合物的用途。

[0471] 此类产物通常通过以下方式鉴定:制备放射性标记(例如^{14}C或^{3}H)的式(I)的化合物,以可检测的剂量(例如大于约0.5mg/kg)向哺乳动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠、狗、猴或人)施用放射性标记的化合物,允许足够的时间进行代谢(通常约30秒至约30小时),并从尿、胆汁、血液或其他生物样品中鉴定代谢转化产物。转化产物易于分离,因为它们由于富集同位素而被"放射性标记"(其它的通过使用能够结合代谢物中存活的表位的抗体来分离)。代谢物结构以常规方式(例如通过MS或NMR分析)确定。通常,代谢物的分析可以以与本领域技术人员熟知的常规药物代谢研究相同的方式进行。转化产物,只要它们不是在体内发现的,就可用于本文所述化合物的治疗剂量的诊断测定,即使它们本身不具有生物活性。

[0472] 化合物和制剂

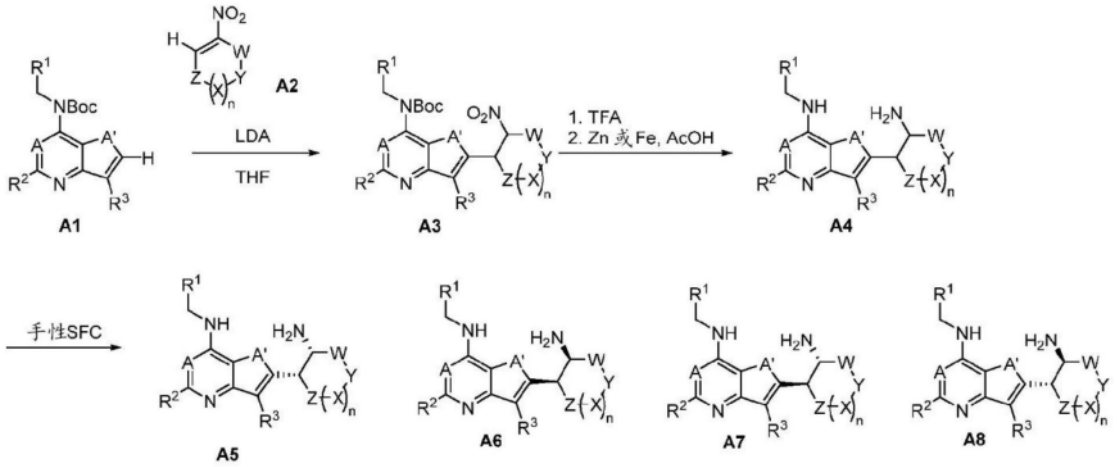
[0473] 本文提供了本发明包含的并且在本发明范围内的代表性化合物的实施例。提供下面的这些实施例和制剂是为了使本领域技术人员能够更清楚地理解和实施本发明。它们不应该被认为是限制本发明的范围,而仅仅是说明性的和代表性的。

[0474] 通用合成实施例

[0475] 如本文所公开的,制备本文所述的式(I)的化合物或其形式的方法通常使用标准的、众所周知的合成方法。许多原料是可商购的,或者可以使用本领域技术人员已知的技术在下面的具体合成实施例中制备。在化学上可行的情况下,也可以进行修饰取代基的官能化转化,并且被认为包括在一般方案和本领域普通技术人员的知识范围内。式(I)的化合物或其形式可以如下面方案中所述制备。根据以下方案中描述的基团的性质,最终化合物或其前体可以使用标准的、众所周知的合成方法进一步加工。

[0476] 方案A:

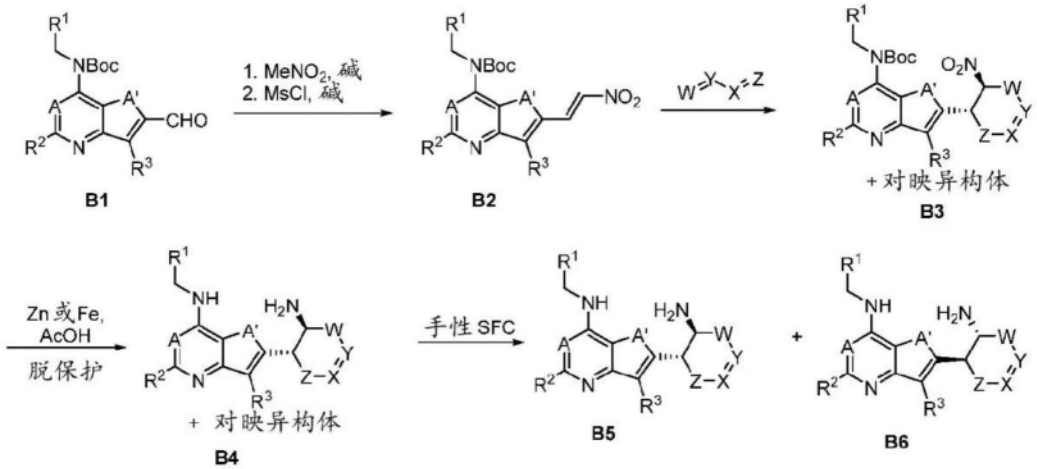
[0477] 式(I)的化合物可以如下面方案A中所述制备。

[0478] 

[0479] 具有A和A'原子以及任选取代的R^1、R^2和R^3取代基的化合物A1可以在强碱(例如LDA等)存在下,在合适的溶剂(例如THF等)中,在合适的温度(例如-78℃下)与环状硝基烯烃A2反应,得到A3。脱保护可以通过用酸(例如在HCl的二噁烷溶液或HCl的TFA溶液等)处理,然后在酸(例如乙酸等)存在下用Zn或Fe金属还原来完成,得到A4。手性SFC可用于分离单个非对映异构体A5、A6、A7和A8。

[0480] 方案B:

[0481] 式(I)的化合物可以如下面方案B中所述制备。

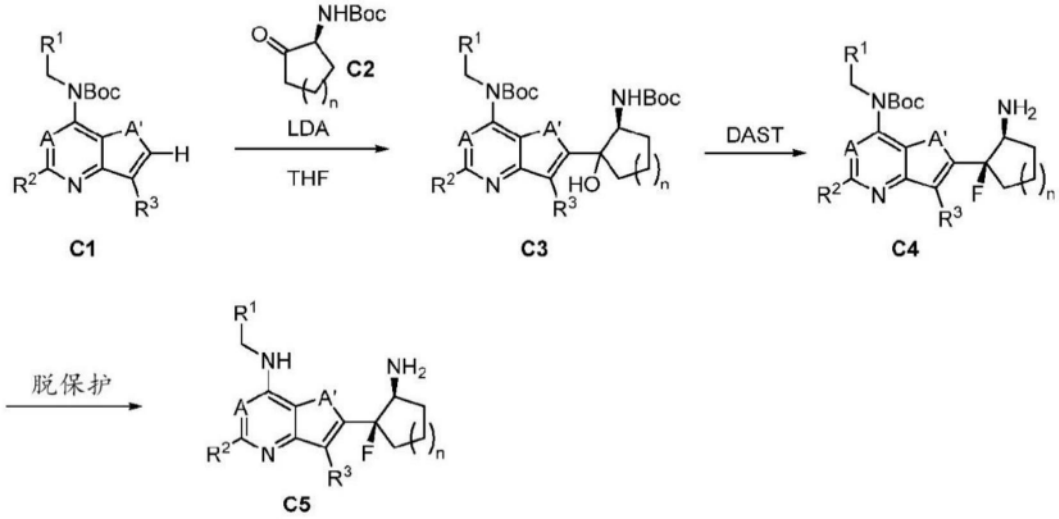
[0482] 

[0483] 具有A和A'原子以及任选取代的R^1、R^2和R^3取代基的化合物B1可以在碱(例如NaOH等)存在下与硝基甲烷反应,然后在合适的碱(例如TEA等)存在下用MsCl脱水,得到硝基烯烃B2。在合适的溶剂(例如甲苯等)中,在合适的温度(例如100℃)下,B2与任选取代的烯烃进行Diels-Alder反应,得到B3。在酸(例如AcOH等)的存在下,用Zn或Fe金属还原B3,然后经

过保护基脱保护(如果需要的话),得到B4。手性SFC分离得到B5和B6。

[0484] 方案C:

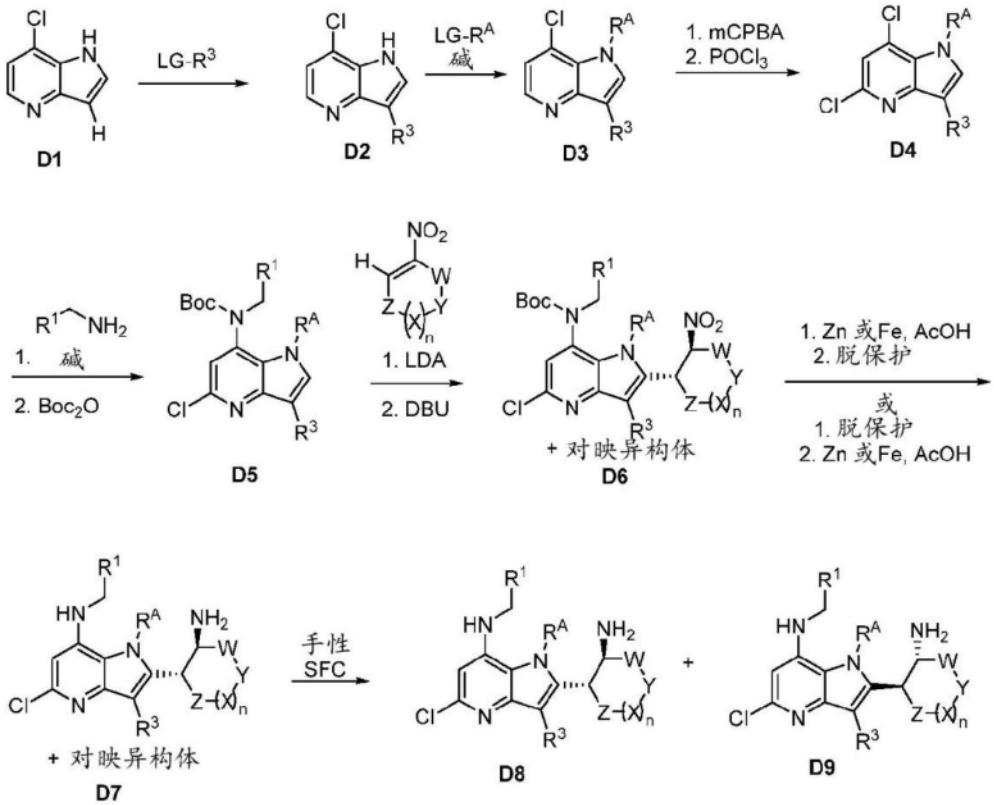
[0485] 式(I)的化合物可以如下面方案C中所述制备。

[0486] 

[0487] 具有A和A'原子以及任选取代的R^1、R^2和R^3取代基的化合物C1可以在强碱(例如LDA等)存在下,在合适的溶剂(例如THF等)中,在合适的温度(例如-78℃下)与α-氨基酮C2反应,得到C3。在合适的溶剂(例如DCM等)中,用脱氧氟化试剂(例如DAST等)处理C3,得到C4。可以通过用酸(例如HCl的二噁烷溶液或HCl的TFA溶液等)处理来完成脱保护,得到C5。

[0488] 方案D:

[0489] 式(I)的化合物可以如下面方案D中所述制备。

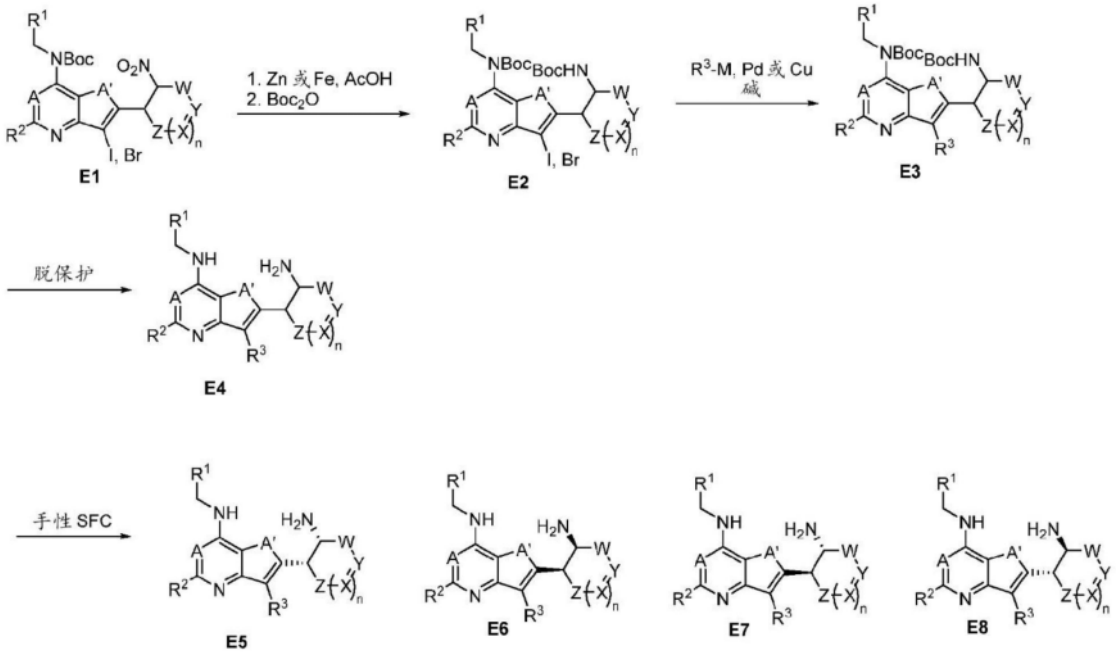
[0490] 

[0491] 氮杂吲哚D1可以与合适的亲电试剂(例如NBS等)反应,得到任选取代的D2。在合适

的碱(例如Cs_2CO_3等)存在下,可以用合适的亲电试剂(例如MeI等)处理任选取代的氮杂吲哚D2,得到D3。D3与合适的氧化剂(例如mCPBA等)反应,然后在合适的温度(例如110℃)下用脱氧氯化试剂(例如$POCl_3$等)处理,得到氯吡啶D4。在碱(例如TEA等)存在下,使用合适的溶剂(例如DMSO等),在合适的温度下,用任选取代的芳基/杂芳基甲胺处理化合物D4,然后在碱(例如TEA等)存在下用Boc_2O保护,得到中间体D5。在强碱(例如LDA等)存在下,在合适的溶剂(例如THF等)中,在合适的温度(例如-78℃下),具有任选取代的R^1、R^A和R^3取代基的化合物D5可以与环状硝基烯烃反应,然后用合适的碱(例如DBU等)处理,得到D6。可以通过用酸(HCl的二噁烷溶液或HCl的TFA溶液等)处理,然后在酸(例如乙酸等)存在下用Zn或Fe金属还原来完成脱保护,得到D7。手性SFC可用于分离单独的对映异构体D8和D9。

[0492] 方案E:

[0493] 式(I)的化合物可以如下面方案E中所述制备。

[0494] 

[0495] 在合适的酸(例如AcOH等)存在下,用Zn或Fe金属还原具有A和A'原子以及任选取代的R^1、R^2和R^3取代基的E1,然后与Boc_2O反应,得到E2。在催化剂(例如$Pd(dppf)Cl_2$等)和碱(例如TEA等)的存在下,化合物E2可以通过与适当官能化的有机金属物质反应转化成E3。可以用合适的酸(TFA或HCl等)脱保护化合物E3,得到E4。然后,手性SFC可用于分离单独的非对映异构体E5、E6、E7和E8。

[0496] 具体的合成实施例

[0497] 为了更详细地描述并有助于理解,提供以下非限制性实施例以更全面地说明本文所述化合物的范围,并且不应理解为具体限制其范围。本文所述化合物的这些变体现在可能是已知的或以后开发的,这在本领域技术人员的能力范围内是可以确定的,这些变体被认为落入本文所述和下文要求保护的化合物的范围内。这些实施例说明了某些化合物的制备。本领域技术人员将会理解,这些实施例中描述的技术代表了如本领域普通技术人员所描述的在合成实践中运行良好的技术,因此构成了其实施的优选模式。然而,应当理解,根据本公开,本领域技术人员应当理解,在不脱离本描述的精神和范围的情况下,可以对所公开的具体方法进行许多改变,并且仍然获得相似或类似的结果。

[0498] 除了在具体化合物的以下实施例中,除非有相反的说明,否则在说明书和权利要求中使用的表示成分数量、反应条件、实验数据等的所有数字应理解为由术语“约”修饰。因此,所有这些数字都代表近似值,这些近似值可以根据试图通过反应获得的所需性质或可变实验条件的结果而变化。因此,在实验再现性的预期范围内,在所得数据的上下文中,术语“约”是指所提供的数据的范围,其可以根据平均值的标准偏差而变化。同样,对于所提供的实验结果,所得数据可以向上或向下舍入,以一致地呈现数据,而不损失有效数字。至少,并且不试图将等同原则的应用限制于权利要求的范围,每个数值参数应该根据有效数字的数量和本领域技术人员使用的舍入技术来解释。

[0499] 虽然阐述本说明书的宽泛范围的数值范围和参数是近似值,但是在下面阐述的实施例中阐述的数值尽可能精确地报道。然而,任何数值都固有地包含一定的误差,这些误差必然来自于在它们各自的测试测量中发现的标准偏差。

[0500] 化合物实施例

[0501] 如上所述,在本说明书中,除非另有说明,否则以下缩写应理解为具有以下含义:

[0502]

缩写	含义
Δ	加热（化学），删除（生物），缺失（生物）
AcOH 或 HOAc	乙酸
Ar	氩
ACN	乙腈
atm	大气
BHT	丁基羟基甲苯
Boc	叔丁氧羰基
°C	摄氏度
Celite®或 Celite	硅藻土
d	天
DAST	二乙氨基三氟化硫
DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCM	二氯甲烷
IDEA 或 DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲氨基吡啶
DMP	戴斯-马丁氧化剂（Dess-Martin periodinane）
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
DPPA	叠氮磷酸二苯酯
EA 或 EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq.	当量

[0503]

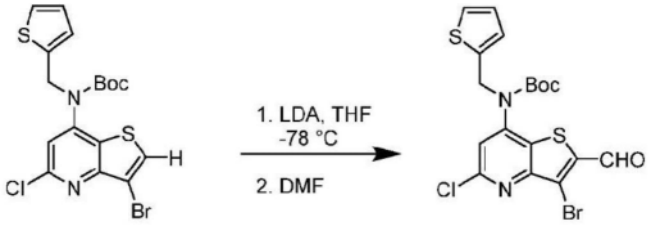
缩写	含义
H 或 hr	小时
HATU	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐（1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate），N-[(二甲氨基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲烷铵六氟磷酸盐 N-氧化物（N-[(dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmethylene]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphate N-oxide）
hex	己烷
HPLC	高效液相色谱
LC/MS、LCMS 或 LC-MS	液相色谱质谱
LDA	二异丙基氨基锂
M	摩尔浓度
min	分钟
MeOH	甲醇
MS	质谱
NMR	核磁共振
$Pd(dppf)Cl_2$ 或 $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物
PhMe 或 $PhCH_3$	甲苯
PE	石油醚
psi	磅每平方英寸压力
PTFE	聚四氟乙烯
Rt 或 rt	室温
RT	保留时间
s 或 sec	秒
SFC	超临界流体色谱法
TBAF	四丁基氟化铵
TBS	叔丁基二甲基硅烷基（tert-butyldimethylsilyl）
TEA、Et_3N 或 NEt_3	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TF_2O	三氟甲烷磺酸酐
THF	四氢呋喃

[0504]

缩写	含义
TLC	薄层色谱
TMS	三甲基硅烷基
UPLCMS	超高效液相色谱-质谱

[0505] 中间体1

[0506] (3-溴-5-氯-2-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

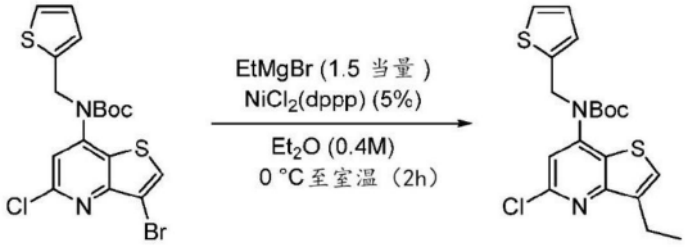
[0507] 

[0508] 步骤1:(3-溴-5-氯-2-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0509] 在-78℃下,向(3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.50g,1.087mmol,1.0当量)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入二异丙基氨基锂(0.82mL,1.64mmol,1.5当量)。将该溶液搅拌30分钟,然后加入二甲基甲酰胺(0.24mg,3.2mmol,3当量)。将反应物在-78℃搅拌1小时,然后升温至室温并继续搅拌1小时。然后用氯化铵水溶液淬灭反应。混合物用乙酸乙酯萃取,有机物用水和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱用乙酸乙酯的己烷溶液(0至50%梯度)纯化,得到(3-溴-5-氯-2-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(340mg,65%产率)。MS m/z 485.9,486.6$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 10.26(s,1H),7.19-7.14(m,2H),6.81(dd,J=5.1,3.4Hz,1H),6.74(dd,J=3.4,1.1Hz,1H),4.99(s,2H),1.41(s,9H)。

[0510] 中间体2

[0511] (5-氯-3-乙基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0512] 

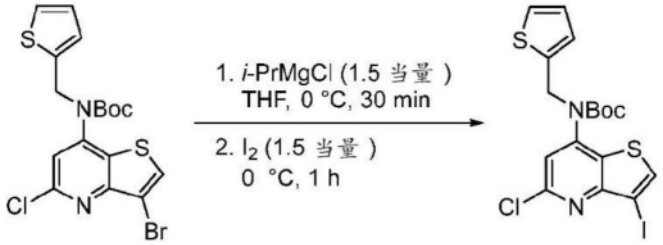
[0513] 步骤1:(5-氯-3-乙基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0514] 向盖有隔膜的8mL小瓶中,加入(3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.43mmol)和[1,3-双(二苯基膦基)丙烷]氯化镍(II)(12mg,0.022mmol,0.05当量)。将小瓶抽空并用氩气回填3次,然后加入无水乙醚(1mL)。将反应物置于冰浴中,在氩气下搅拌15分钟,此时通过注射器滴加乙基溴化镁(1M)的THF溶液

(0.7mL,0.7mmol,1.5当量)。此后不久,移去冰浴,在氩气下,在室温下搅拌反应2小时。然后,将反应混合物转移至分液漏斗中,加入乙酸乙酯(20mL)和饱和氯化铵水溶液(20mL)。分离各层,水层用乙酸乙酯(20mL)萃取两次,合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶色谱(40g SiO_2,0%至10%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗反应混合物,在冻干后干净地获得85mg(48%产率)的白色固体(5-氯-3-乙基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯。MS m/z 408.95$[M+H]^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6)δppm 7.83(s,1H),7.44(s,1H),7.39-7.42(m,1H),6.82-6.89(m,2H),5.11(s,2H),2.81(q,J=7.46Hz,2H),1.39(s,9H),1.26(t,J=7.50Hz,3H)。

[0515] 中间体3

[0516] (5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

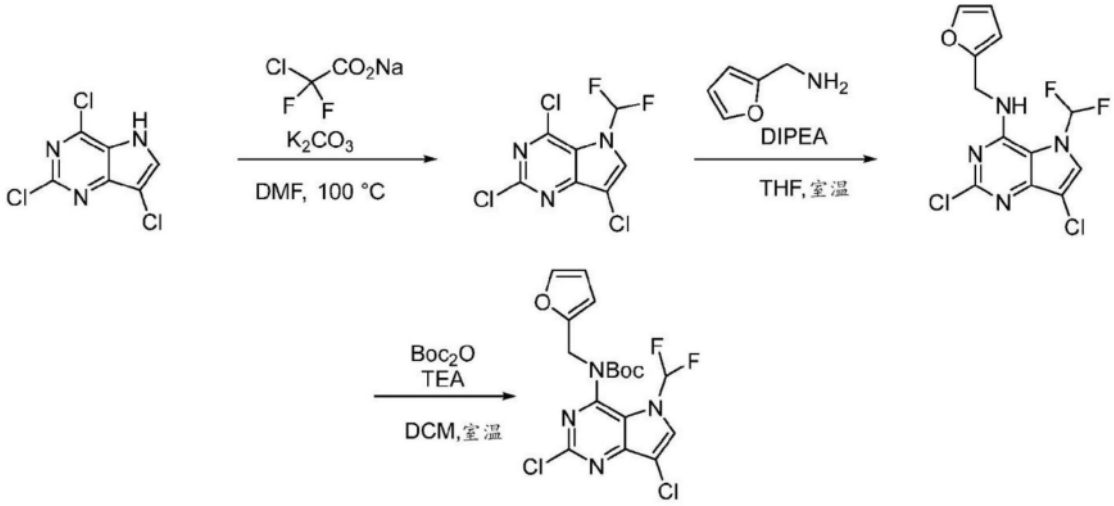
[0517] 

[0518] 步骤1:(5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0519] 将(3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.43mmol)加入50mL圆底烧瓶中,并将碘(166mg,0.65mmol,1.5当量)加入25mL锥形瓶中。两个烧瓶都经历以下3个循环:即短暂地置于高真空下,然后用氩气回填。向每个烧瓶中加入无水THF(2.2mL,使用前直接用氩气脱气),并在氩气流下搅拌所得溶液。两个烧瓶都放在冰浴中。约15分钟后,将异丙基氯化镁(在THF中的2M溶液,Acros SureSeal,0.33mL,1.5当量)缓慢加入含有芳基溴的烧瓶中。反应物迅速变成暗红棕色,在0℃下搅拌30分钟,此时通过套管转移加入碘的THF冷溶液。将反应物在0℃下搅拌1小时,此时加入饱和氯化铵水溶液(20mL)和乙酸乙酯(20mL)。短暂搅拌混合物,暴露在空气中,然后转移至分液漏斗中。分离各层,然后用乙酸乙酯(20mL)萃取水层两次。用饱和硫代硫酸钠水溶液(40mL)洗涤合并的有机层两次,用盐水(40mL)洗涤一次,然后用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶色谱(40g SiO_2,0%至10%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化粗物质。将纯化的残余物冻干以获得155mg(70%产率)的白色固体(5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯。MS m/z 506.7$[M+H]^+$,^{1}H NMR(DMSO-d_6)δppm 8.44(s,1H),7.60(s,1H),7.37-7.42(m,1H),6.83-6.89(m,2H),5.13(s,2H),1.39(s,9H)。

[0520] 中间体4

[0521] (2,7-二氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0522] 

[0523] 步骤1:2,4,7-三氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶

[0524] 在室温下,向2,4,7-三氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(10.0g,45mmol,1.0当量)在二甲基甲酰胺(100mL)中的混合物中加入氯二氟乙酸钠(8.2g,54mmol,1.2当量)和碳酸钾(12.4g,90mmol,2.0当量)。在100℃下搅拌20分钟后,将反应混合物冷却至室温,倒入水(300mL)中。用EtOAc(3×200mL)萃取水相,用盐水(300mL)洗涤合并的有机物,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱(PE/EA20:1至10:1梯度)纯化粗残余物,得到白色固体的2,4,7-三氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(9.3g,75%)。MS m/z 271.8$[M+H]^+$。

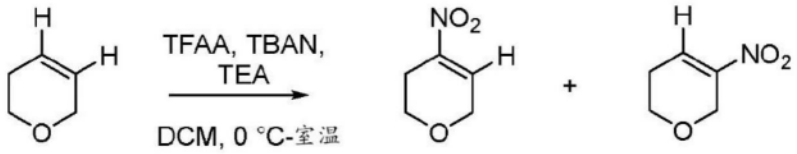
[0525] 步骤2:2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0526] 向2,4,7-三氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(1.0g,3.7mmol,1.0当量)的四氢呋喃(15mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(2.6mL,15mmol,4当量)和2-呋喃基甲胺(0.4g,4mmol,1.1当量)。在室温下搅拌2小时后,用EtOAc(100mL)稀释反应混合物,用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱(PE/EA50:1)纯化粗残余物,得到黄色固体的2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(1.1g,89%)。MS m/z 332.9$[M+H]^+$。

[0527] 步骤3:(2,7-二氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0528] 向2,7-二氯-5-(二氟甲基)-N-(呋喃-2-基甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺(1.1g,3.3mmol,1当量)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入$(Boc)_2O$(1.5g,6.9mmol,2.1当量)、TEA(0.7g,7mmol,2.1当量)和DMAP(50mg,0.4mmol,0.1当量)。在室温下搅拌1小时后,浓缩反应混合物,通过硅胶色谱(EA/PE 1:10)纯化粗残余物,得到黄色固体的(2,7-二氯-5-(二氟甲基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,70%)。MS m/z 434.3$[M+H]^+$;^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ:7.82(s,1H),7.26(d,J=6.6Hz,2H),6.26-6.16(m,2H),5.3-5.16(m,2H),1.38(s,9H)。

[0529] 中间体5和6

[0530] 

[0531] 4-硝基-3,6-二氢2H-吡喃;5-硝基-3,6-二氢2H-吡喃

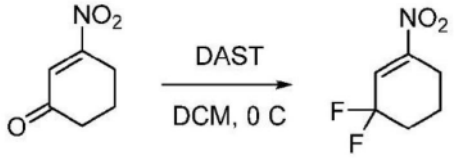
[0532] 在室温下,向3,6-二氢-2H-吡喃(12.5g,149mmol,1.0当量)的二氯甲烷(250mL)溶液中加入硝酸四丁基铵(49.8g,164mmol,1.1当量)。然后将溶液冷却至0℃,并在20分钟内滴加三氟乙酸酐(34.3g,163mmol,1.1当量)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物再次冷却至0℃,加入三乙胺(15.0g,149mmol,1.0当量)并再搅拌1小时。用DCM(100mL)稀释反应混合物,用冰水(2×150mL)洗涤,然后用盐水(2×150mL)洗涤。用Na_2SO_4干燥有机物,过滤,减压浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE,0-10%梯度)纯化粗残余物,得到黄色油状的4-硝基-3,6-二氢-2H-吡喃(500mg,3%)和黄色油状的5-硝基-3,6-二氢-2H-吡喃(1.8g,10%)。

[0533] 4-硝基-3,6-二氢-2H-吡喃:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:7.31-7.27(m,1H),4.40(q,J=2.9Hz,2H),3.88(t,J=5.5Hz,2H),2.71(ddd,J=5.4,4.2,2.6Hz,2H)。

[0534] 5-硝基-3,6-二氢-2H-吡喃:^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:7.40(t,J=4.2Hz,1H),4.54(dd,J=4.3,2.6Hz,2H),3.78(t,J=5.4Hz,2H),2.54-2.42(m,2H)。

[0535] 中间体7

[0536] 3,3-二氟-1-硝基环己-1-烯

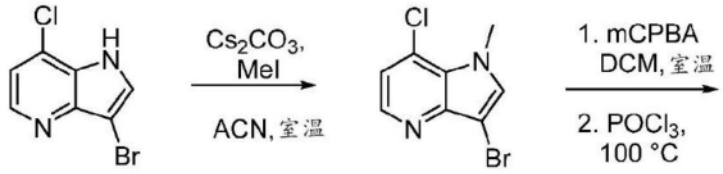
[0537] 

[0538] 3,3-二氟-1-硝基环己-1-烯

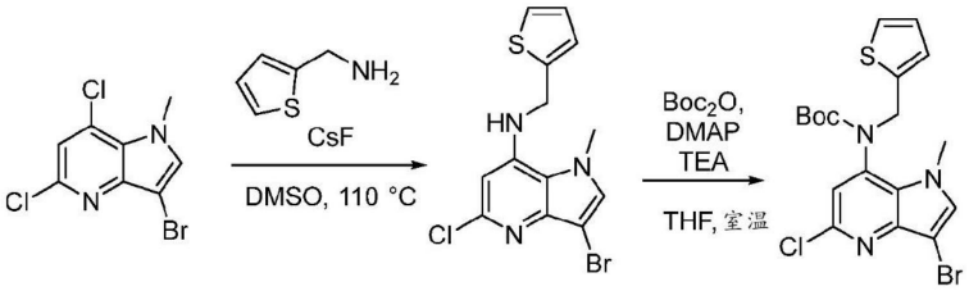
[0539] 向冷却至0℃的3-硝基环己-2-烯-1-酮(1g,7mmol)的DCM(7mL)溶液中,加入二乙氨基三氟化硫(3.43g,21mmol,3当量)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后慢慢倒入饱和$NaHCO_3$水溶液的冷却浴中。水相用EtOAc(2×100mL)萃取,合并的有机物用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE 1:20)纯化粗物质,得到黄色油状的3,3-二氟-1-硝基环己-1-烯(600mg,52%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:7.04(t,J=5.4Hz,1H),2.74-2.65(m,2H),2.18-2.08(m,2H),2.03-1.96(m,2H)。

[0540] 中间体8

[0541] (3-溴-5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯



[0542]



[0543] 步骤1:3-溴-7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0544] 向3-溴-7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(9.5g,41mmol)的DMF(95mL)溶液中,加入Cs_2CO_3(26.7g,82mmol,2当量)和碘甲烷(8.74g,62mmol,1.5当量)。在室温下搅拌2小时后,用水(200mL)稀释反应混合物,用EtOAc(200mL×2)萃取。用盐水(200mL×2)洗涤合并的有机物,用Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩,得到黄色固体的3-溴-7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(7g,69%)。MS m/z 246.8$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:8.42(d,J=5.1Hz,1H),7.34(s,1H),7.20(d,J=5.1Hz,1H),4.15(s,3H)。

[0545] 步骤2:3-溴-5,7-二氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0546] 根据中间体9步骤3中描述的程序,由3-溴-7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶制备标题化合物。MS m/z 281.0$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:7.30(s,1H),7.18(s,1H),4.11(s,3H)。

[0547] 步骤3:3-溴-5-氯-1-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺

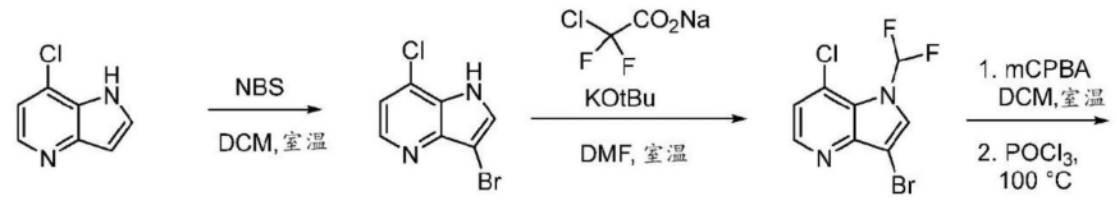
[0548] 根据中间体9步骤4中描述的程序,由3-溴-7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶制备标题化合物。MS m/z 358.0$[M+H]^+$。

[0549] 步骤4:(3-溴-5-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

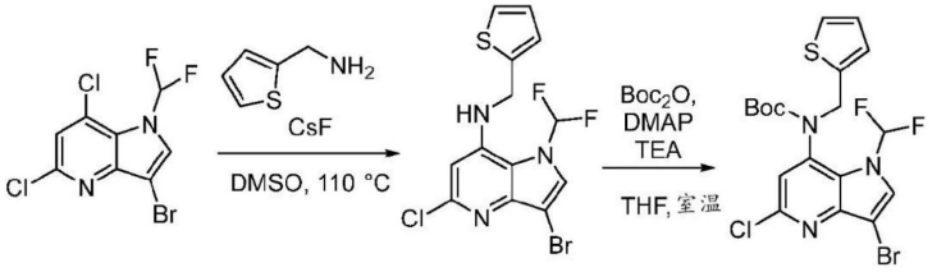
[0550] 根据中间体9步骤5中描述的程序,由3-溴-7-氯-1-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶制备标题化合物。MS m/z 458.1$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:7.24(d,J=5.0Hz,1H),7.20(s,1H),6.91(dd,J=4.9,3.3Hz,2H),6.81(s,1H),4.98(d,J=7.9Hz,2H),3.50(s,3H),1.50(s,9H)。

[0551] 中间体9

[0552] 2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺



[0553]



[0554] 步骤1:(3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0555] 向7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(500mg,2mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中,加入1-溴吡咯烷-2,5-二酮(700mg,4mmol,2当量)。在室温下搅拌4小时后,用水(50mL)稀释反应混合物,用EtOAc(40mL×2)萃取。用盐水(100mL×2)洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗产物。将粗产物从DCM(20mL)中研制,得到黄色固体的3-溴-7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(480mg,96%)。MS m/z 233.1$[M+H]^+$。

[0556] 步骤2:3-溴-7-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0557] 向3-溴-7-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1g,4.3mmol)在乙腈(15mL)中的混合物中,加入2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(3.5g,17mmol,4当量)和叔丁醇钾(1.95g,17mmol,4当量)。在室温下搅拌1小时后,将反应混合物倒入水(100mL)中,用EtOAc(70mL×2)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机物,用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。

[0558] 通过硅胶柱色谱(EA/PE,0-5%梯度)纯化粗残余物,得到黄色固体的3-溴-7-氯-1-(二氟甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶(600mg,49%)。MS m/z 282.9$[M+H]^+$。

[0559] 步骤3:3-溴-5,7-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[0560] 在25℃下,向3-溴-7-氯-1-(二氟甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶(1.6g,5.7mmol)的DCM(20mL)溶液中加入3-氯过氧苯甲酸(3.5g,17mmol,3当量)。在室温下搅拌16小时后,过滤反应混合物,真空浓缩滤液,得到粗制的白色固体的3-溴-5,7-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶。向该粗物质中加入三氯化磷酰(20mL),并将反应混合物在90℃加热1小时。然后将混合物冷却至室温,小心倒入冰水(200mL)中。用EtOAc(2×200mL)萃取该溶液。用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×150mL)、盐水(150mL)洗涤合并的有机物,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到黄色固体的3-溴-5,7-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(660mg,37%)。MS m/z 316.9$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.52(s,1H),8.23(t,J=59.8Hz,1H),7.80(s,1H)。

[0561] 步骤4:3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0562] 在室温下,向3-溴-5,7-二氯-1-(二氟甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶(840mg,2.7mmol)的DMSO(10mL)溶液中,加入2-噻吩基甲胺(330mg,3mmol,1.1当量)和氟化铯(808mg,5mmol,

1.8当量)。在110℃下搅拌16小时后,将反应混合物冷却至室温,倒入水(100mL)中。用EtOAc(2×100mL)萃取水溶液,用盐水(2×100mL)洗涤合并的有机物,用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/Hex 1:1)纯化粗残余物,得到黄色固体的3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺(590mg,51%)。MS m/z393.9[M+H]$^+$。

[0563] 步骤5:(3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0564] 在室温下,向3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-N-(2-噻吩基甲基)吡咯并[3,2-b]吡啶-7-胺(1.5g,3.8mmol)的THF(20mL)溶液中,加入二碳酸二叔丁酯(1.74g,8mmol,2当量)、三乙胺(0.8g,8mmol,2当量)和DMAP(0.05g,0.4mmol,1当量)。在室温下搅拌1小时后,浓缩反应混合物,通过硅胶柱色谱(EA/PE 0-10%梯度)纯化粗残余物,得到黄色固体的(3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(2g,100%)。MS m/z 494.0[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:7.71(s,1H),7.27(dd,J=5.2,1.0Hz,1H),7.18,(d,J=60.5Hz,1H),6.97-6.90(m,2H),4.97(d,J=7.7Hz,2H),1.41,(s,9H)。

[0565] 中间体10

[0566] (3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0567] 

[0568] (3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯根据中间体9步骤1-5中概述的程序,通过替换合适的原料、试剂和反应条件来制备。MS m/z 448.1[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.44(s,1H),7.80-7.40(m,2H),7.07(s,1H),6.96(dt,J=8.4,2.8Hz,2H),5.17(d,J=15.5Hz,1H),4.86(d,J=15.5Hz,1H),1.36(s,9H)。

[0569] 中间体11

[0570] (5-氯-1-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

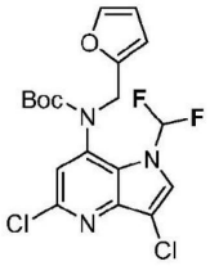
[0571] 

[0572] (3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基

甲酸叔丁酯根据中间体9步骤1-5中概述的程序,通过替换合适的原料、试剂和反应条件来制备。MS m/z 540.1[M+H]$^+$。

[0573] 中间体12

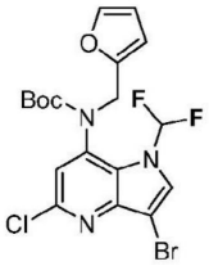
[0574] (5-氯-1-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0575] 

[0576] (3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯根据中间体9步骤1-5中概述的程序,通过替换合适的原料、试剂和反应条件来制备。MS m/z 432.0[M+H]$^+$。

[0577] 中间体13

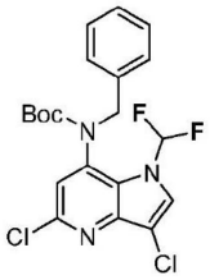
[0578] (3-溴-5-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0579] 

[0580] (3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯根据中间体9步骤1-5中概述的程序,通过替换合适的原料、试剂和反应条件来制备。MS m/z 478.3[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:7.71(s,1H),7.30-7.12(m,1H),7.04(s,1H),6.25(s,1H),6.17(d,J=3.0Hz,1H),5.04(d,J=15.9Hz,1H),4.67(d,J=15.5Hz,1H),1.37(s,9H)。

[0581] 中间体14

[0582] (3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

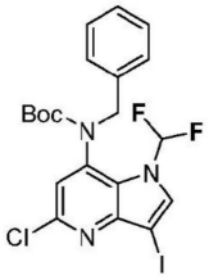
[0583] 

[0584] (3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯根据中间体9步骤1-5中概述的程序,通过替换合适的原料、试剂和反应条件来

制备。MS m/z 442.2[M+H]$^+$。

[0585] 中间体15

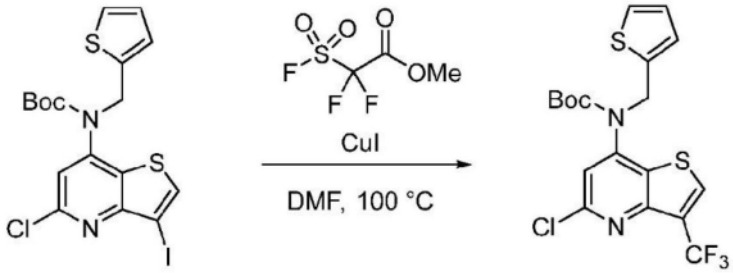
[0586] (3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0587] 

[0588] (3,5-二氯-1-(二氟甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯根据中间体9步骤1-5中概述的程序,通过替换合适的原料、试剂和反应条件来制备。MS m/z 534.3[M+H]$^+$。

[0589] 中间体16

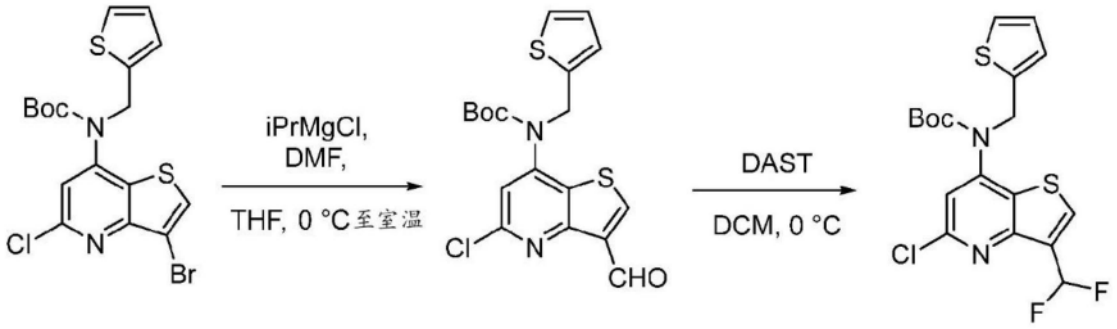
[0590] (5-氯-3-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0591] 

[0592] 将(5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.4mmol,1.0当量)、2,2-二氟-2-氟磺酰基乙酸甲酯(0.15mL,1.2mmol,3当量)、CuI(75mg,0.4mmol,1.0当量)在DMF(1mL)中的混合物在100℃下加热5小时。将混合物真空浓缩,用EtOAc稀释粗残余物,过滤除去固体。用水(50mL×2)、盐水(100mL)洗涤滤液,用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/Hex 0-50%梯度)纯化粗残余物,得到灰白色固体的(5-氯-3-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(177mg,56%)。MS m/z 448.9[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:ppm 8.19(s,1H)7.26(d,J=5.00Hz,1H)7.19(s,1H)6.90(t,J=4.25Hz,1H)6.83(d,J=3.00Hz,1H)5.08(s,2H)1.49(s,9H)。

[0593] 中间体17

[0594] (5-氯-3-(二氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0595] 

[0596] 步骤1:(5-氯-3-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

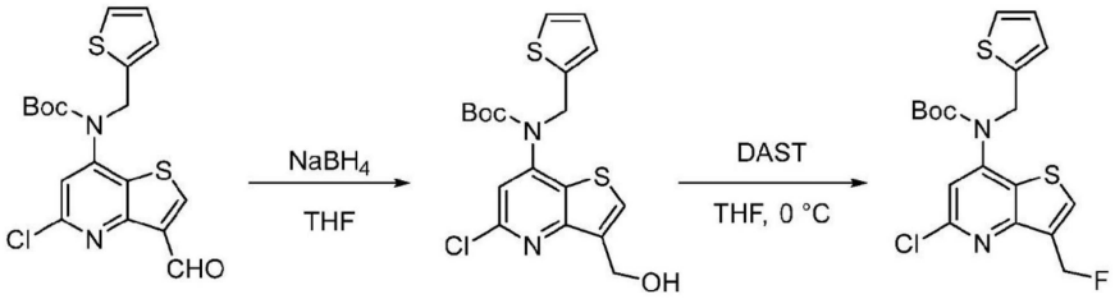
[0597] 向冷却至0℃的(3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,2.2mmol)(根据WO2020/17430中描述的程序制备)的THF(18mL)溶液中,加入2M异丙基氯化镁(1.5mL,3mmol,1.4当量)。在室温下搅拌1小时后,加入DMF(1.7mL,20mmol,10当量)并将混合物再搅拌1小时。用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)猝灭反应混合物,并用水(100mL)稀释。水相用EtOAc(2×100mL)萃取,合并的有机物用$MgSO_4$干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/Hex 0-50%梯度)纯化粗残余物,得到黄色油状的(5-氯-3-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(889mg,70%)。MS m/z430.7[M+Na]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:ppm 10.47(s,1H)8.62(s,1H)7.22-7.29(m,2H)6.80-6.95(m,2H)5.10(s,2H)1.49(s,9H)。

[0598] 步骤2:(5-氯-3-(二氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0599] 向冷却至0℃的(5-氯-3-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.3mmol)的DCM(0.5mL)溶液中,加入DAST(0.08mL,0.6mmol,2当量)。在0℃搅拌1小时后,将反应混合物升温至室温并搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至0℃,用$NaHCO_3$水溶液(2M,5mL)猝灭。中和后,混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机物,用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/Hex0-40%梯度)纯化粗残余物,得到黄色油状的(5-氯-3-(二氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,79%)。MS m/z 431.0[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:ppm 8.12(s,1H)6.98-7.28(m,3H)6.80-6.93(m,2H)5.08(s,2H)1.49(s,9H)。

[0600] 中间体18

[0601] (5-氯-3-(氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0602] 

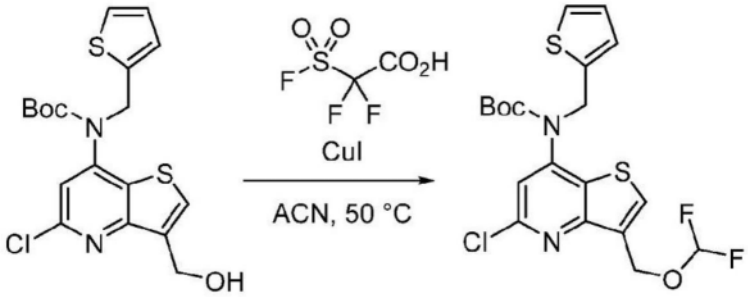
[0603] 步骤1:(5-氯-3-(羟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯向冷却至0℃的(5-氯-3-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲

酸叔丁酯(300mg,0.7mmol)(根据中间体17的步骤1制备)的THF(2.7mL)溶液中,加入$NaBH_4$(17mg,0.4mmol,0.6当量)。在室温下搅拌1小时后,用水稀释反应混合物,用EtOAc(2×50mL)萃取。合并的有机物用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/Hex0-50%梯度)纯化粗残余物,得到黄色油状的(5-氯-3-(羟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(220mg,73%)。MS m/z 411.0$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:ppm 7.67(s,1H)7.25(d,J=5.13Hz,1H)7.10(s,1H)6.79-6.92(m,2H)5.08(s,2H)5.00(s,2H)1.48(s,9H)。

[0604] 步骤2:(5-氯-3-(氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯向冷却至0℃的(5-氯-3-(羟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(630mg,1.5mmol)的DCM(3mL)溶液中,加入DAST(0.4mL,3mmol,2当量)。在室温下搅拌1小时后,用饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)猝灭反应,并用水(50mL)稀释。水相用EtOAc(2×100mL)萃取,合并的有机物用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/Hex 0-50%梯度)纯化粗残余物,得到黄色油状的(5-氯-3-(氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,24%)。MS m/z 413.0$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:ppm 7.76(d,J=1.88Hz,1H)7.15(d,J=5.00Hz,1H)7.02(s,1H)6.68-6.86(m,2H)5.54-5.73(m,2H)4.99(s,2H)1.39(s,9H)。

[0605] 中间体19

[0606] (5-氯-3-((二氟甲氧基)甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0607] 

[0608] 步骤1:(5-氯-3-((二氟甲氧基)甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0609] 将(5-氯-3-(羟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.5mmol)(根据中间体18中描述的程序制备)和CuI(19mg,0.01mmol,0.2当量)在乙腈(1mL)中的混合物在50℃下搅拌。向该混合物中滴加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(0.1mL,1mmol,2当量)。在50℃下搅拌1小时后,将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗残余物,得到黄色油状的(5-氯-3-((二氟甲氧基)甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,45%)。MS m/z 461.0$[M+H]^+$.^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:ppm 7.77-7.82(m,1H)7.25(d,J=5.00Hz,1H)7.11(s,1H)6.90(t,J=4.13Hz,1H)6.82(br d,J=2.63Hz,1H)6.23-6.65(m,1H)5.26(s,2H)5.08(s,2H)1.48(s,9H)。

[0610] 中间体20

[0611] (E)-(3-溴-5-氯-2-(2-硝基乙烯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)

氨基甲酸叔丁酯

[0612]

[0613] 

[0614] 步骤1:(3-溴-5-氯-2-(1-羟基-2-硝基乙基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

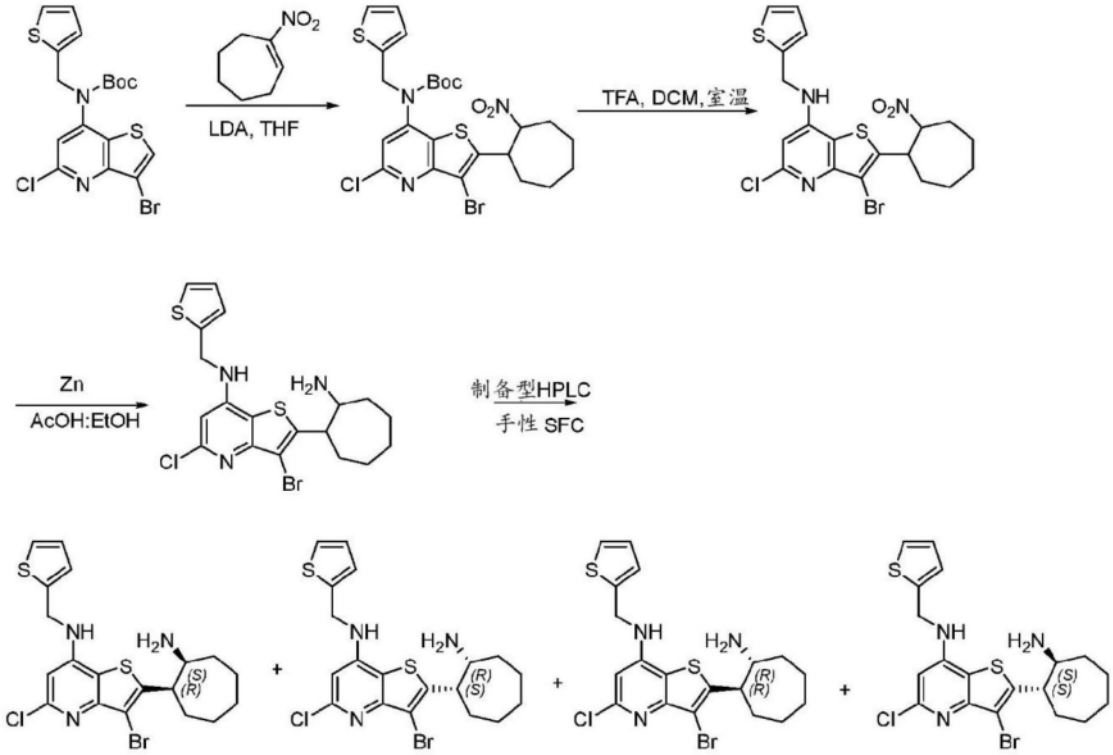
[0615] 向冷却至0℃的搅拌的(3-溴-5-氯-2-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(3g,6.2mmol)和硝基甲烷(1.2mL,22.4mmol,3.5当量)的EtOH(50mL)溶液中,加入的50%NaOH水溶液(7.2mL)。在0℃下搅拌1小时后,反应混合物用2M HCl(20mL)缓慢淬灭,然后用水(100mL)稀释。水相用EtOAc(2×100mL)萃取,合并的有机物用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/Hex 0-50%梯度)纯化粗残余物,得到黄色油状的(3-溴-5-氯-2-(1-羟基-2-硝基乙基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(3.4g,77%)。MS m/z 549.6$[M+H]^+$。

[0616] 步骤2:(E)-(3-溴-5-氯-2-(2-硝基乙烯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0617] 向冷却至0℃的(3-溴-5-氯-2-(1-羟基-2-硝基乙基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(310mg,0.2mmol)的DCM(2mL)溶液中,加入甲磺酰氯(0.05mL,0.22mmol,1.1当量)和TEA(0.2mL,5mmol,2.2当量)。搅拌2小时后,用水(50mL)稀释反应混合物,用DCM(2×50mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机物,用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/Hex 0-50%梯度)纯化粗残余物,得到黄色油状的(E)-(3-溴-5-氯-2-(2-硝基乙烯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,93%)。MS m/z 531.9$[M+H]^+$.^{1}H NMR(氯仿-d)δ:8.41(d,J=13.5Hz,1H),7.64(d,J=13.5Hz,1H),7.24-7.28(m,2H),6.92(dd,J=5.0,3.5Hz,1H),6.84(d,J=3.4Hz,1H),5.07(s,2H),1.52(s,9H)。

[0618] 实施例1

[0619] 化合物72、化合物73、化合物74和化合物75的制备

[0620] 

[0621] 步骤1:(3-溴-5-氯-2-(2-硝基环庚基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0622] 在-78℃下,向(3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(1g,2.17mmol)的THF(10mL)溶液中,加入二异丙基氨基锂(2M)在THF/庚烷/乙苯(1.63mL,3.26mmol,1.5当量)中的溶液。混合物在-78℃下搅拌30分钟。然后加入1-硝基环庚-1-烯(397.8mg,2.82mmol),将混合物在-78℃搅拌3小时。TLC显示保留了原料并观察到新的斑点(spot)。通过加入NH_4Cl(饱和溶液)(125mL)稀释反应混合物。用EtOAc(125mL×3)萃取有机层。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤,然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱纯化粗残余物,用乙酸乙酯的石油醚溶液(0-50%梯度)洗脱,得到白色固体的(3-溴-5-氯-2-(2-硝基环庚基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(260mg,0.43mmol)。

[0623] 步骤2:3-溴-5-氯-2-(2-硝基环庚基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0624] 在0℃下,向(3-溴-5-氯-2-(2-硝基环庚基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.08mmol)的CH_2Cl_2(8mL)溶液中,加入TFA(4mL)。在25℃下搅拌30分钟后,将混合物真空浓缩,得到粗制的白色固体3-溴-5-氯-2-(2-硝基环庚基)-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(40mg,0.08mmol,96%产率),其无需进一步纯化即可用于下一步。MS m/z 501.8$[M+H]^+$。

[0625] 步骤3:2-(2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0626] 在0℃下,向3-溴-5-氯-2-(2-硝基环庚基)-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(150mg,0.3mmol)和锌(98mg,1.5mmol)的乙醇(8mL)溶液中,加入TFA(2mL,26.5mmol)。在70℃下搅拌反应30分钟后,浓缩混合物,通过制备型HPLC纯化粗制的油状物,

得到灰白色固体的反式-2-(2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(25mg,0.05mmol,18%产率)和灰白色固体的顺式-2-(2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(60mg,0.1mmol,43%产率)。

[0627] 步骤4:2-((1S,2R)-2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺,2-((1R,2S)-2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺,2-((1S,2S)-2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和2-((1R,2R)-2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0628] 通过制备型-SFC(Dr.maish Reprosil Chiral-AM,超临界CO_2/MeOH(+0.1%7.0mol/L NH_3的MeOH溶液)/MeOH)纯化顺式-2-(2-氨基环庚基)-3-溴-5-氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(60mg,0.13mmol),得到2-[(1R,2R)-2-氨基环庚基]-3-溴-5-氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(化合物72,11mg,0.02mmol,18%产率)和灰白色固体的2-[(1S,2S)-2-氨基环庚基]-3-溴-5-氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(化合物73,16mg,0.03mmol,27%产率)。

[0629] 2-[(1R,2S)-2-氨基环庚基]-3-溴-5-氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(化合物74,2.8mg,0.006mmol,14%产率)和灰白色固体的P2-[(1S,2R)-2-氨基环庚基]-3-溴-5-氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(化合物75,2.8mg,0.006mmol,14%产率)。

[0630] 化合物72:MS m/z 472.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6)δppm 7.97(t,J=5.8Hz,1H),7.40(d,J=5.0Hz,1H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),7.00-6.98(m,1H),6.60(s,1H),4.70(d,J=5.8Hz,2H),3.50(d,J=12Hz,1H),3.31-3.27(m,1H),1.95 -1.77(m,11H),1.23(s,1H)。

[0631] 化合物73:MS m/z 472.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6)δppm 7.99(t,J=5.8Hz,1H),7.40(d,J=5.2Hz,1H),7.10(d,J=2.6Hz,1H),7.00-6.98(m,1H),6.58(s,1H),4.71(d,J=6.0Hz,2H),3.55(d,J=12Hz,1H),3.37-3.27(m,1H),2.08-1.43(m,11H),1.25(s,1H)。

[0632] 化合物74:MS m/z 471.9$[M+H]^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6)δppm 7.96(s,1H),7.40(d,J=4.0Hz,1H),7.10(s,1H),7.05-6.92(m,1H),6.57(s,1H),4.72(d,J=5.6Hz,2H),3.20-3.13(m,2H),1.99-1.39(m,12H)。

[0633] 化合物75:MS m/z 471.9$[M+H]^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6)δppm 7.95(t,J=5.8Hz,1H),7.40(d,J=5.0Hz,1H),7.11(d,J=2.6Hz,1H),7.00-6.98(m,1H),6.60(s,1H),4.72(d,J=5.8Hz,2H),3.25-3.13(m,2H),1.95-1.45(m,12H)。

[0634] 根据实施例1的程序,通过替换适当的原料、试剂、反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0635]

化合物	光谱数据
1	MS m/z 398.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.97 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.11 - 1.57 (m, 7H), 1.49 (m, 1H), 1.25 (m, 2H)
2	MS m/z 398.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.97 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.11 - 1.57 (m, 7H), 1.49 (m, 1H), 1.25 (m, 2H)
3	MS m/z 398.1 $[M+H]^+$; 1HNMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.98 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.71 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.16 - 1.84 (m, 6H), 1.77 - 1.40 (m, 4H)
4	MS m/z 398.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.98 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.71 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.16 - 1.84 (m, 6H), 1.77 - 1.40 (m, 4H)
13	MS m/z 412.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.60 (dt, J = 11.7, 3.6 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 12.6, 3.5 Hz, 1H), 1.93 - 1.69 (m, 5H), 1.61 - 1.48 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
14	MS m/z 412.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.69 (m, 5H), 1.62 - 1.50 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
15	MS m/z 459.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.03 (s, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.75 - 4.73 (m, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.75 - 3.65(m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.37 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.27 (s, J = 12 Hz, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 3H), 1.47 - 1.44 (m, 1H).
16	MS m/z 414.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.66 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.59 (t, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 11.3, 9.4, 4.1 Hz, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.56 (ddd, J = 24.2, 12.7, 4.5 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
17	MS m/z 414.0 $[M+H]^+$; 1HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.14 (dd, J = 10.5, 3.6 Hz, 1H), 3.73 (td, J = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.01 (ddd, J = 17.9, 11.7, 5.1 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0636]

化合物	光谱数据
18	MS m/z 414.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.30 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 3.5, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.67 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.59 (td, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J = 11.3, 9.5, 4.1 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.81 (dt, J = 13.5, 9.7 Hz, 2H), 1.57 (ddd, J = 24.1, 12.8, 4.6 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
19	MS m/z 414.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.73 (td, J = 11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 3H), 1.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
20	MS m/z 459.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.75 - 4.71 (m, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 2.08 - 1.65 (m, 5H), 1.38 - 1.35 m, 1H), 1.24 (s, 1H)
26	MS m/z 373.9, 376.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.22-7.42 (m, 6H), 6.42-6.49 (m, 1H), 4.67-4.77 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.08-4.18 (m, 1H), 3.61-3.74 (m, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 2.27-2.39 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 2H), 1.71-1.85 (m, 1H).三氟乙酸盐, (没有观察到三个可交换的质子)
27	MS m/z 453.28 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30-7.40 (m, 4H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.95-5.04 (m, 1H), 4.55-4.65 (m, 2H), 4.11-4.21 (m, 1H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 2.29-2.39 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 2H).三氟乙酸盐, (没有观察到三个可交换的质子)
28	MS m/z 391.9, 393.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.28-7.41 (m, 3H), 7.10-7.19 (m, 2H), 6.50-6.55 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 1H), 4.62-4.70 (m, 2H), 4.08-4.18 (m, 1H), 3.61-3.76 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 2.26-2.39 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 2H), 1.71-1.85 (m, 1H).三氟乙酸盐, (没有观察到三个可交换的质子)
29	MS m/z 471.8 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.27-7.40 (m, 2H), 7.09-7.20 (m, 2H), 6.51-6.58 (m, 1H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.59-4.69 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.61-3.76 (m, 1H), 3.35-3.46 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 2H).三氟乙酸盐, (没有观察到三个可交换的质子)
35	MS m/z 392.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.06 - 2.86 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.02 (dd, J = 38.5, 12.1 Hz, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.32 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0637]

化合物	光谱数据
49	MS m/z 459.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.41 - 7.40 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.73 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 2.80 - 2.61 (m, 1H), 2.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 1.50 (s, 2H), 1.47 - 1.43 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.86 - 0.83 (m, 1H).
50	MS m/z 392.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.08 - 2.91 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (dd, J = 37.1, 12.3 Hz, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
51	MS m/z 392.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.06 - 2.86 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.02 (dd, J = 38.5, 12.1 Hz, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.50 – 1.32 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
52	MS m/z 457.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.59 (dt, J = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.48 (m, 8H). (没有观察到三个可交换的质子)
53	MS m/z 458.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.74 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.73 (ddd, J = 35.7, 19.2, 14.8 Hz, 2H), 1.92 - 1.48 (m, 8H). (没有观察到三个可交换的质子)
54	MS m/z 458.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.30 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.09 (d, J = 31.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.48 (m, 8H). (没有观察到三个可交换的质子)
55	MS m/z 457.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.59 (dt, J = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.48 (m, 8H). (没有观察到三个可交换的质子)
56	MS m/z 459.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.41 - 7.40 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.73 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.52 - 1.48 (m, 1H), 1.24 (s, 2H).
71	MS m/z 392.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.08 - 2.91 (m, 2H), 2.35 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.03 (dd, J = 37.1, 12.3 Hz, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0638]

化合物	光谱数据
76	MS m/z 426.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 7.1, 3.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.75 - 3.62 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 1.97 - 1.61 (m, 10H). (没有观察到三个可交换的质子)
77	MS m/z 426.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.69 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 1.97 - 1.61 (m, 10H). (没有观察到三个可交换的质子)
78	MS m/z 426.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 7.30 (d,J, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.70 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.92 - 1.60 (m, 10H), 1.45 (s, 2H). (没有观察到一个可交换的质子)
79	MS m/z 426.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 7.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 - 6.93 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.83 – 1.55 (m, 10H), 1.36 (s, 2H). (没有观察到一个可交换的质子)
81	MS m/z 406.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.69 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.98 (dt, J = 6.0, 3.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.90-1.20 (m, 12H).
82	MS m/z 406.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.98 (dt, J = 6.0, 3.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.91-1.15 (m, 12H).
83	MS m/z 406.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.64 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.98 (dt, J = 6.0, 3.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.85 - 1.42 (m, 12H).
84	MS m/z 406.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.66 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.68 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.98 (dt, J = 6.0, 3.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.00-1.40 (m, 12H).
91	MS m/z 440.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.96 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 – 3.68 (m, 1H), 3.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 30.1, 19.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.37 (m, 13H).
92	MS m/z 420.3 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.69 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.98 (dt, J = 6.0, 3.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.90-1.20 (m, 14H).

[0639]

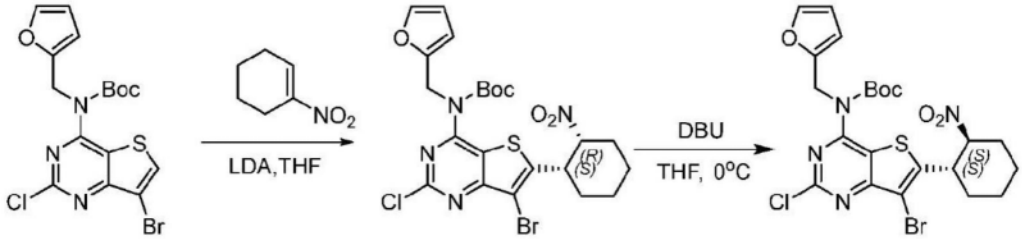
化合物	光谱数据
93	MS m/z 419.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.64 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.98 (dt, J = 6.0, 3.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.85 – 1.42 (m, 14H).
94	MS m/z 419.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.98 (dt, J = 6.0, 3.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.91-1.15 (m, 14H).
95	MS m/z 420.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.66 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.68 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.98 (dt, J = 6.0, 3.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.00-1.40 (m, 14H).
96	MS m/z 440.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.43 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.03 - 1.62 (m, 12H). (没有观察到三个可交换的质子)
97	MS m/z 440.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.57 - 3.33 (m, 2H), 2.07 - 1.62 (m, 12H). (没有观察到三个可交换的质子)
98	MS m/z 440.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 1.99 - 1.60 (m, 12H). (没有观察到三个可交换的质子)
99	MS m/z 486.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.30 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 1.99 - 1.60 (m, 12H). (没有观察到三个可交换的质子)
100	MS m/z 484.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 1.82 (ddd, J = 72.5, 39.6, 6.2 Hz, 12H). (没有观察到三个可交换的质子)
101	MS m/z 486.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 1.82 (d, J = 74.1 Hz, 12H). (没有观察到三个可交换的质子)
102	MS m/z 486.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 9.4, 5.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.99 - 1.66 (m, 12H). (没有观察到三个可交换的质子)
269	MS m/z 494.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 25.7, 11.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0640]

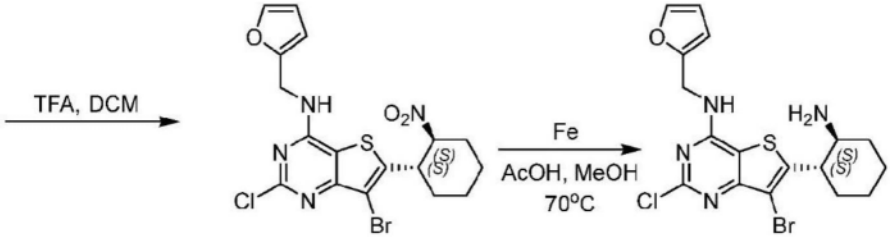
化合物	光谱数据
338	MS m/z 428.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.50 (dd, J = 27.3, 11.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
359	MS m/z 494.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 3.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 2.10 - 1.61 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子).
370	MS m/z 448.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 6.71 (s, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 3H), 3.75 - 3.60 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 2H), 1.86 - 1.67 (m, 5H). (没有观察到三个可交换的质子).
383	MS m/z 496.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 6.59 (s, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 3H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 2.25 (dt, J = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 4H), 1.68 - 1.57 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).

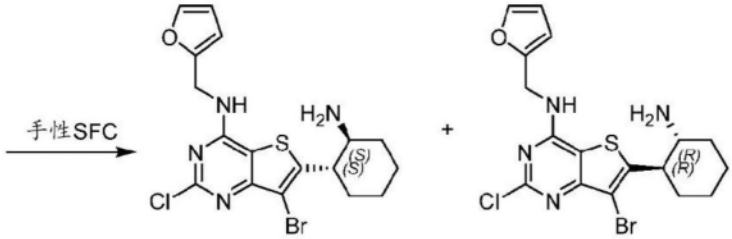
[0641] 实施例2

[0642] 化合物67和化合物68的制备



[0643]





[0644] 步骤1:(7-溴-2-氯-6-((1S,2R)-2-硝基环己基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0645] 在-78℃下,向(7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.1mmol)的THF(10mL)溶液中,加入二异丙基氨基锂(2M)在THF/庚烷/乙苯(0.8mL,1.7mmol)中的溶液。将混合物在-78℃搅拌1小时。然后加入1-硝基环己-1-烯(185.7mg,1.5mmol),将混合物在-78℃搅拌3小时。TLC显示大部分原料消失并出现新的主斑点。用饱和氯化铵(125mL)猝灭反应混合物,用EtOAc(125mL×3)萃取有机层。用盐水洗涤有机相,用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗残余物,用(EtOAc/PE=0-50%)洗脱,得到白色固体的(7-溴-2-氯-6-((1S,2R)-2-硝基环己基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.7mmol,62%产率)。MS m/z 573.0[M+H]$^+$。

[0646] 步骤2:(7-溴-2-氯-6-((1S,2S)-2-硝基环己基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0647] 在0℃下,向(7-溴-2-氯-6-((1S,2R)-2-硝基环己基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(329mg,0.6mmol)的THF(10mL)溶液中,加入DBU(88mg,0.6mmol,1当量)。将混合物在0℃下搅拌3小时。将混合物倒入H_2O(50mL)中。有机层用EtOAc(50mL×3)萃取,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗残余物,用(EtOAc/PE=0-50%)洗脱,得到白色固体的(7-溴-2-氯-6-((1S,2S)-2-硝基环己基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(221mg,0.4mmol,67%产率)。^{1}HNMR(氯仿-d)δppm 7.29(dd,J=1.8,0.8Hz,1H),6.32(d,J=2.7Hz,1H),6.29(dd,J=3.2,1.8Hz,1H),5.19(s,2H),4.89(d,J=4.0Hz,1H),3.95(d,J=3.2Hz,1H),2.50(d,J=10.0Hz,1H),2.19(d,J=14.4Hz,1H),2.10-1.80(m,3H),1.80-1.40(m,3H),1.53(s,9H)。

[0648] 步骤3:7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-6-((1S,2S)-2-硝基环己基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0649] 向(7-溴-2-氯-6-((1S,2S)-2-硝基环己基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(221mg,0.4mmol)的CH_2Cl_2(4mL)溶液中,加入TFA(4mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时,然后减压浓缩,得到粗化合物,通过硅胶柱色谱纯化,用(MeOH/DCM=0-10%)洗脱,得到黄色固体的7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)-6-((1S,2S)-2-硝基环己基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺(100mg,0.2mmol,55%产率)。MS m/z 470.9[M+H]$^+$。

[0650] 步骤4:6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺和6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺

[0651] 向7-溴-2-氯-N-(2-呋喃基甲基)-6-[(1S,2S)-2-硝基环己基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺(400mg,0.8mmol)在乙醇(6mL)和乙酸((2mL,34.9mmol)中的溶液中,加入铁(785mg,14.0mmol)。将混合物在65℃下搅拌18小时。加入25mL H_2O稀释反应混合物。用EtOAc(25mL×3)萃取有机层。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗残余物,用(MeOH/DCM=0-10%)洗脱,随后通过制备型-SFC(DAICELCHIRALPAK®OJ,超临界CO_2/MeOH(+0.1%7.0mol/L氨的MeOH溶液)/MeOH)纯化,得到灰白色固体的6-((1S,2S)-2-氨基环己基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺(化合物67,26.4mg,18%),以及灰白色固体的6-((1R,2R)-2-氨基环己基)-7-溴-2-氯-N-(呋喃-2-基甲基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺(化合物68,26.3mg,18%)。

[0652] 化合物67:MS m/z 484.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(甲醇-d4)δppm 7.43(dd,J＝1.8,0.8Hz,1H),6.40-6.30(m,2H),4.75(s,2H),3.30-3.20(m,1H),3.10-2.85(m,1H),2.10-2.00(m,2H),2.00-1.80(m,2H),1.60-1.00(m,4H)(没有观察到三个可交换的质子)。

[0653] 化合物68:MS m/z 484.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(甲醇-d4)δppmδ:7.44-7.42(m,1H),6.40-6.30(m,2H),4.75(s,2H),3.30-3.20(m,1H),3.10-2.85(m,1H),2.10-2.00(m,2H),2.00-1.80(m,2H),1.60-1.00(m,4H)(没有观察到三个可交换的质子)。

[0654] 根据实施例2的程序,通过替换适当的原料、试剂、反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0655]

化合物	光谱数据
5	MS m/z 378.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (ddd, J = 15.5, 9.7, 4.2 Hz, 2H), 1.77 (dddd, J = 20.4, 17.2, 12.6, 8.3 Hz, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
6	MS m/z 378.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (ddd, J = 15.5, 9.7, 4.2 Hz, 2H), 1.75 (dddd, J = 20.4, 17.2, 12.6, 8.3 Hz, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
7	MS m/z 444.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.20 – 3.00 (m, 2H), 2.40-2.10 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 1H). 没有观察到(三个可交换的质子)
8	MS m/z 444.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.60 – 3.40 (m, 2H), 2.25-1.95 (m, 3H), 1.85-1.60 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
11	MS m/z 392.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 2H), 2.31 – 2.18 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 3H), 1.64 (s, 1H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
12	MS m/z 392.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.88 (dd, J = 10.0, 7.4 Hz, 2H), 2.31 – 2.16 (m, 2H), 1.84 (dd, J = 27.4, 15.7 Hz, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
33	MS m/z 377.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.51 (br t, J=5.9 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.06-7.20 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.46-4.53 (m, 2H), 4.32 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 1H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.30-1.43 (m, 1H), 1.24 (br s, 2H).
34	MS m/z 411.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ: 7.30 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.72 (dd, J = 17.4, 5.1 Hz, 2H), 3.08 (td, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.81 (td, J = 10.5, 3.8 Hz, 1H), 2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 2H), 1.33 (ddd, J = 20.4, 12.3, 9.3 Hz, 4H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0656]

化合物	光谱数据
36	MS m/z 413.7 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 7.30 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.72 (dd, J = 13.3, 4.8 Hz, 2H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 1H), 2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 2H), 1.33 (ddd, J = 20.4, 12.3, 9.3 Hz, 4H). (没有观察到三个可交换的质子).
39	MS m/z 406.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 – 6.92 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.90 (dt, J = 15.8, 9.5 Hz, 4H), 2.07 – 1.81 (m, 4H), 1.45 (ddd, J = 34.9, 33.5, 22.2 Hz, 4H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
40	MS m/z 406.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.20 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.90 (ddd, J = 59.8, 13.9, 7.1 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H), 2.00 (dd, J = 53.6, 14.6 Hz, 3H), 1.72 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.53 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
42	MS *m/z* 445.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.43 (s, 1H), 6.35 (q, J = 3.6 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.58 (td, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 2.82 (td, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 14.3, 10.4 Hz, 2H), 1.57 (dd, J = 11.9, 4.5 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
43	MS m/z 387.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 4.81 – 4.71 (m, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.84 (td, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.08 – 1.76 (m, 4H), 1.60 – 1.27 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
44	MS m/z 393.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 11.6, 9.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.01 (ddd, J = 19.4, 12.4, 6.2 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 11.2 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
45	MS m/z 393.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.13 (dd, J = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 11.6, 9.3 Hz, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 – 1.89 (m, 3H), 1.55 – 1.39 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
48	MS m/z 387.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 10.0, 4.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 4.81 – 4.70 (m, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.93 (td, J = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.94 (ddd, J = 26.5, 24.0, 11.4 Hz, 4H), 1.62 – 1.34 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0657]

化合物	光谱数据
57	MS m/z 503.7 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.06 (dd, J = 27.5, 12.8 Hz, 2H), 1.88 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 1.64 – 1.41 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子).
58	MS m/z 503.8 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 1H), 3.05 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 25.5, 13.1 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.58 – 1.36 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
59	MS m/z 377.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.44 – 7.39 (m, 1H), 6.37 – 6.29 (m, 2H), 4.79 – 4.69 (m, 2H), 3.14 – 2.96 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 20.1 Hz, 2H), 1.62 – 1.40 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子).
60	MS m/z 377.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.42 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.36 – 6.30 (m, 2H), 4.79 – 4.68 (m, 2H), 3.08 (td, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.65 – 1.37 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
61	MS m/z 379.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.42 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.34 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 4.80 – 4.69 (m, 2H), 4.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.60 (td, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 2.96 (td, J = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 1.84 (dt, J = 24.7, 8.7 Hz, 2H), 1.61 (ddd, J = 24.4, 12.6, 4.7 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
62	MS m/z 379.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.42 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.33 (ddd, J = 3.8, 3.2, 1.3 Hz, 2H), 4.79 – 4.69 (m, 2H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.58 (td, J = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 11.3, 9.3, 4.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 2H), 1.53 (ddd, J = 24.1, 12.8, 4.5 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
63	MS m/z 389.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 4.76 (q, J = 15.1 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.58 (td, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 11.3, 9.3, 4.1 Hz, 1H), 2.38 (d ,J, J = 3.0 Hz, 3H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
64	MS m/z 389.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 4.82 – 4.74 (m, 2H), 4.70 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 3.63 (td, J = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 3.13 (ddd, J = 11.6, 9.7, 4.1 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 2H), 1.70 (ddd, J = 24.4, 12.3, 4.7 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0658]

化合物	光谱数据
65	MS m/z 453.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 7.40 – 7.32 (m, 5H), 5.31 (s, 1H), 4.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.6, 6.9 Hz, 1H), 2.83 (td, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 2.03 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.41 – 1.22 (m, 4H). (没有观察到两个可交换的质子)
66	MS m/z 453.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 7.35 (dt, J = 10.7, 4.4 Hz, 5H), 5.30 (s, 1H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.6, 6.8 Hz, 1H), 2.83 (td, J = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 2.03 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.45 – 1.22 (m, 4H). (没有观察到两个可交换的质子)
69	MS m/z 455.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 7.40 – 7.31 (m, 5H), 5.30 (s, 1H), 4.85 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 2.84 – 2.68 (m, 1H), 2.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.82 (dt, J = 30.8, 11.4 Hz, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
70	MS m/z 455.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 氯仿-*d*) δ: 7.39 – 7.30 (m, 5H), 5.30 (s, 1H), 4.85 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.62 (d ,J, J = 9.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.6, 4.6 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.18 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
85	MS *m/z* 484.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.19 (s, 0.8H, 甲酸), 7.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (dd, *J* = 6.4, 3.4 Hz, 1H), 3.33 – 3.25 (m, 2H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.76 – 1.54 (m, 6H), 1.54 – 1.43 (m, 1H), 1.15 – 1.05 (m, 1H).MS *m/z* 484.0 $[M+H]^+$;
86	MS m/z 420.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.89 (dt, J = 14.2, 6.5 Hz, 2H), 1.96-1.55 (m, 10H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H) (没有观察到三个可交换的质子)
87	MS *m/z* 420.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.14 – 3.08 (m, 2H), 2.89 (dt, J = 14.0, 6.4 Hz, 2H), 1.96-1.55 (m, 10H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H) (没有观察到三个可交换的质子).
107	MS m/z 372.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.25 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.37 – 3.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29 – 2.13 (m, 2H), 1.95 – 1.78 (m, 3H), 1.67 – 1.56 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
108	MS m/z 454.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.34 (d, J = 6.7 Hz, 5H), 6.41 (s, 1H), 4.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 11.6, 5.9 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H) (没有观察到三个可交换的质子)

[0659]

化合物	光谱数据
109	MS m/z 388.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.60 (td, J = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.81 (dt, J = 21.4, 11.1 Hz, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H) (没有观察到三个可交换的质子)
110	MS m/z 408.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.26 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.60 (td, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 2.86 (td, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.91 – 1.74 (m, 2H), 1.58 (ddd, J = 24.3, 12.6, 4.5 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
113	MS m/z 454.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.32 (dt, J = 23.5, 6.9 Hz, 5H), 6.41 (s, 1H), 4.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.87 (td, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.63 – 1.50 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
114	MS m/z 382.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.34 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 2.22 (brs, 2H), 1.93 (brs, 1H), 1.65 (brs, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
115	MS m/z 444.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.35 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.61 (d, J = 12.4 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
116	MS m/z 398.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.37 – 6.34 (m, 1H), 6.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 3.59 (td, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.90 – 2.76 (m, 1H), 2.16 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 24.4, 20.5 Hz, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
117	MS m/z 382.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.34 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 2.22 (brs, 2H), 1.93 (brs, 1H), 1.65 (brs, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
118	MS m/z 444.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.38 – 6.30 (m, 2H), 4.67 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 1H), 3.59 (td, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.15 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.56 (ddd, J = 24.2, 12.6, 4.6 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
119	MS m/z 398.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.42 – 6.28 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.13 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 20.3, 8.8 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0660]

化合物	光谱数据
120	MS m/z 362.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.35 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.35 (brs, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.29 – 2.13 (m, 2H), 1.96 – 1.75 (m, 4H), 1.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
122	MS m/z 532.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.00 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.01 – 1.62 (m, 11H). (没有观察到三个可交换的质子)
123	MS m/z 532.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.35 (brs, 1H), 2.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.78 (td, J = 34.6, 17.7 Hz, 11H). (没有观察到三个可交换的质子)
126	MS m/z 388.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.38 – 7.22 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.15 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 29.4, 13.3 Hz, 2H), 1.54 (ddd, J = 24.3, 12.9, 4.5 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
132	MS m/z 500.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.37 – 7.31 (m, 4H), 7.26 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 42.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.60 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
133	MS m/z 378.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.53 – 4.49 (m, 3H), 4.03 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.85 (ddd, J = 11.2, 9.3, 4.1 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 1.53 (dd, J = 11.5, 4.4 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
134	MS m/z 378.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.38 – 6.33 (m, 1H), 6.30 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 4.6 Hz, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 50.0 Hz, 2H), 1.55 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
136	MS m/z 500.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.37 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.96 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.13 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 11.4, 8.1 Hz, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 2.36 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.95 – 1.78 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0661]

化合物	光谱数据
143	MS m/z 445.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 – 7.39 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 4.1, 2.3 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.78 (s, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
145	MS m/z 362.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.46 – 7.42 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.35 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.31 – 6.26 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.36 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 2.18 – 2.12 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 4H), 1.62 (d, J = 9.7 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
154	MS m/z 489.7 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.82 (dd, J = 15.2, 7.8 Hz, 2H), 2.41 (dd, J = 14.1, 7.4 Hz, 2H), 1.96 (ddd, J = 29.8, 14.9, 7.1 Hz, 6H). (没有观察到三个可交换的质子)
155	MS m/z 428.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.34 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.55 – 3.39 (m, 2H), 2.34 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.95 – 1.74 (m, 3H), 1.61 (d, J = 10.1 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
156	MS m/z 408.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.76 (d,J, J = 9.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 3.62 (td, J = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 2.99 (td, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.65 (ddd, J = 24.5, 12.4, 4.4 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
157	MS m/z 518.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.88 (dd, J = 24.5, 11.0 Hz, 6H), 1.77 – 1.67 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
158	MS m/z 434.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.89 (dt, J = 13.9, 6.3 Hz, 2H), 2.04 – 1.84 (m, 6H), 1.67 (d, J = 19.5 Hz, 6H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
159	MS m/z 392.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.34 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 4H), 7.27 (d,J, J = 6.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 2.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.90 (dd, J = 14.0, 6.3 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
160	MS m/z 372.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 2.39 – 2.30 (m, 5H), 2.02 – 1.90 (m, 3H), 1.78 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0662]

化合物	光谱数据
161	MS m/z 438.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.42 – 7.25 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.61 – 3.47 (m, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 12.7, 5.2 Hz, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 3H), 1.69 (dd, J = 21.6, 8.0 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
162	MS m/z 489.7 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.50 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (dd, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 1.99 – 1.78 (m, 3H), 1.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
163	MS m/z 518.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.05 – 1.89 (m, 6H), 1.73 (s, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
164	MS m/z 434.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.27 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 2.89 (dd, J = 12.1, 7.5 Hz, 2H), 2.00 – 1.74 (m, 8H), 1.63 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
165	MS m/z 428.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.53 – 3.38 (m, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.17 (dt, J = 12.6, 6.2 Hz, 1H), 1.96 – 1.74 (m, 3H), 1.60 (dd, J = 18.9, 10.1 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
166	MS m/z 438.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.32 (dt, J = 23.5, 6.9 Hz, 5H), 6.41 (s, 1H), 4.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.87 (td, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.63 – 1.50 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
167	MS m/z 392.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.56 – 3.45 (m, 2H), 2.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.04 (brs, 1H), 1.91 (brs, 2H), 1.66 (brs, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
173	MS m/z 395.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.44 (s, 1H), 6.64 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.91 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 26.6, 12.4 Hz, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.60 – 1.35 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
174	MS m/z 398.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.38 – 6.31 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.07 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.51 – 3.38 (m, 2H), 3.19 (t, J = 20.6 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.74 – 1.62 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0663]

化合物	光谱数据
179	MS m/z 414.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.30 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.18 – 3.95 (m, 2H), 3.60 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 3.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 21.4, 10.0 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
197	MS m/z 453.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.26 (dd, J = 17.4, 8.5 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.09 (dd, J = 23.0, 12.5 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.69 – 1.45 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
201	MS m/z 477.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 – 7.41 (m, 1H), 6.37 – 6.32 (m, 2H), 4.82 – 4.70 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 28.1, 12.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.12 – 1.91 (m, 3H), 1.71 (dd, J = 16.7, 11.9 Hz, 1H), 1.54 – 1.43 (m, 1H)., (没有观察到三个可交换的质子)
215	MS m/z 493.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.20 (dd, J = 59.8, 56.2 Hz, 1H), 7.31 – 6.91 (m, 3H), 5.08 – 4.91 (m, 3H), 4.17 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 47.9 Hz, 1H), 2.39 – 2.22 (m, 1H), 2.11 – 1.66 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
218	MS m/z 408.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.62 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.75 (dd, J = 11.3, 7.4 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
224	MS *m/z* 493.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.15 (dd, J = 60.9, 56.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.69 – 4.61 (m, 3H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 3.49 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.06 – 1.74 (m, 1H), 1.69 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.60 – 1.36 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
225	MS m/z 523.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.26 (dd, J = 60.5, 56.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.45 – 6.26 (m, 2H), 4.80 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.93 (td, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.94 (dt, J = 13.2, 9.0 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.54 (ddd, J = 16.9, 13.1, 3.9 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
231	MS m/z 376.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.35 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.84 (td, J = 10.5, 3.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 13.8, 4.4 Hz, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.85 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.57 – 1.32 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0664]

化合物	光谱数据
232	MS m/z 394.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.38 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
237	MS m/z 406.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.38 – 7.32 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.04 (dd, J = 23.0, 13.1 Hz, 2H), 1.86 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.43 (dt, J = 27.5, 12.0 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
243	MS m/z 491.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.43 (s, 1H), 6.38 – 6.33 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.83 – 4.69 (m, 2H), 4.16 – 4.10 (m, 1H), 3.67 (td, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.41 (td, J = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
244	MS m/z 432.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.17 (dd, J = 59.4, 56.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.36 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 24.0, 13.4 Hz, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
248	MS m/z 493.8 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.22 (dd, J = 60.3, 56.6 Hz, 1H), 7.31 – 6.91 (m, 3H), 5.06 – 4.93 (m, 2H), 4.74 (dd, J = 21.5, 10.1 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 28.0, 17.6 Hz, 1H), 3.15 – 2.84 (m, 1H), 2.19 (dd, J = 18.3, 13.5 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 24.2, 9.2 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
251	MS m/z 454.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.50 - 8.47 (m, 2H), 7.43 -7.40 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.77 (d,J, J =8.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.66 - 3.68 (m, 1H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
254	MS m/z 540.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.24 (dd, J = 60.6, 56.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.61 – 1.45 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
257	MS m/z 457.95 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.20 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.21-6.66 (m, 2H), 5.07 (br s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.22-3.29 (m, 1H), 2.98-3.18 (m, 1H), 1.96-2.20 (m, 2H), 1.74-1.93 (m, 2H), 1.31-1.63 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0665]

化合物	光谱数据
260	MS m/z 378.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.44 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.37 – 6.28 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.46 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.25 (d,J, J = 4.2 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
262	MS m/z 447.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.19 (dd, J = 60.4, 56.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.83 (s, 21H), 4.79 (s, 2H), 4.17 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.63 (td, J = 12.2, 2.1 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 1.88 – 1.64 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
265	MS m/z 507.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 14.6, 10.3 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 26.2, 8.8 Hz, 2H), 1.94 (dd, J = 33.6, 19.7 Hz, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
266	MS m/z 506.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 3.5, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.99 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 3H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 3.68 (td, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 1.98 – 1.79 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
270	MS m/z 476.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.24 (dd, J = 61.1, 56.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.48 – 6.31 (m, 2H), 4.71 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.13 (dd, J = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 30.9, 20.5 Hz, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.21 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 14.7 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
271	MS m/z 432.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.17 (dd, J = 59.4, 56.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.36 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 24.0, 13.4 Hz, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
273	MS m/z 431.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.21 (dd, J = 60.9, 56.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.38 (dt, J = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 4.69 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.13 (dd, J = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 17.8, 6.1 Hz, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.21 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 1H), 1.78 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 24.6, 6.9 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
279	MS m/z 427.95 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d$_4$) δ: 7.11-7.28 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.32 (br s, 1H), 3.22-3.25 (m, 1H), 2.06 (br s, 2H), 1.71-1.89 (m, 2H), 1.28-1.61 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0666]

化合物	光谱数据
280	MS m/z 386.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.37 – 7.21 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.97 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.07 – 1.79 (m, 4H), 1.61 – 1.30 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
281	MS *m/z* 491.0 $[M-H]^-$; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8.35 – 7.98 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 6.94 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.42 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.39 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.83 (s, 1H), 1.98 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.33 (q, *J* = 11.2 Hz, 1H). (没有观察到两个可交换的质子).
283	MS m/z 459.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.60 (s, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 5H), 1.59 – 1.30 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
285	MS m/z 460.8 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.04 (td, J = 11.8, 3.9 Hz, 2H), 3.56 (td, J = 11.7, 2.3 Hz, 1H), 3.40 (td, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.08 (td, J = 10.2, 4.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.84 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
286	MS m/z 460.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.60 (s, 1H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 5H), 1.59 – 1.30 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
291	MS m/z 448.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.75 (dd, J = 27.8, 10.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.04 (dd, J = 39.0, 27.5 Hz, 3H), 1.73 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
295	MS *m/z* $[M+H]^+$ 497.8; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.45 (s, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.29 – 3.23 (m, 2H), 2.09 – 1.91 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.40 (s, 3H). 甲酸盐, (没有观察到三个可交换的质子).
296	MS m/z 395.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 12.6, 2.3 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.19 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.05 (dd, J = 27.2, 12.7 Hz, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 1H), 1.52 – 1.38 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
301	MS m/z 414.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.63 – 6.60 (m, 1H), 4.06 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 24.3, 12.8 Hz, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 4H), 1.64 – 1.26 (m, 5H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0667]

化合物	光谱数据
304	MS m/z 521.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.00 (t, J = 57.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.35 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.57 – 1.27 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
305	MS m/z 448.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.29 – 7.96 (m, 1H), 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 5.06 – 4.92 (m, 3H), 4.20 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.15 – 1.96 (m, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
308	MS m/z 368.1$[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.63 (s, 1H), 4.07 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.03 (dd, J = 25.7, 11.3 Hz, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 5H), 1.60 – 1.30 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
321	MS m/z 388.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.34 (d, J = 6.8 Hz, 5H), 6.34 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.38 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.03 (dd, J = 13.3, 4.2 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 16.3 Hz, 21H). (没有观察到三个可交换的质子)
334	MS m/z 431.6 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d4) δ: 7.68-8.04 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.71 (d, J=3.0 Hz, 2H), 3.61-3.76 (m, 1H), 2.86-3.01 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 2H), 1.79 (br s, 3H), 1.20-1.52 (m, 3H) (没有观察到三个可交换的质子)
337	MS m/z 415.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 1.95 (s, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
343	MS m/z 415.8 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.71 – 4.64 (m, 1H), 4.06 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 3.60 (dt, J = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 2.92 – 2.77 (m, 1H), 2.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 5H), 1.66 – 1.51 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
346	MS m/z 448.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.29 – 7.96 (m, 1H), 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 5.06 – 4.92 (m, 3H), 4.20 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.15 – 1.96 (m, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
351	MS m/z 457.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.10 – 3.98 (m, 5H), 3.78 (brs, 1H), 3.52 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.07 (brs, 1H), 2.45 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 12.9 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0668]

化合物	光谱数据
356	MS m/z 444.0 $[M-H]^-$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7.97 (br t, J=5.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.92 (t, J=4.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.66 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 2.98-3.44 (m, 4H), 1.92 (br s, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.04-1.43 (m, 4H)
360	MS m/z 408.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.16-7.23 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.68-4.72 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 2H), 1.75-1.92 (m, 2H), 1.56-1.69 (m, 1H), 1.36-1.51 (m, 3H) (没有观察到四个可交换的质子)
361	MS *m/z* 440.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.55 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.60 − 5.58 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.26 (dd, *J* = 11.8, 3.4 Hz, 1H), 3.16 − 3.11 (m, 1H), 2.38 − 2.31 (m, 4H), 2.14 − 2.03 (m, 2H), 1.97 − 1.86 (m, 4H), 1.69 − 1.60 (m, 1H), 1.54 − 1.41 (m, 3H). 甲酸盐(没有观察到三个可交换的质子).
363	MS m/z 348.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.55 (s, 1H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.02 – 2.78 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.62 – 1.34 (m, 4H). (三个可交换的质子)
364	MS m/z 455.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.49 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.16 – 3.97 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 11.8, 9.4 Hz, 1H), 3.41 (td, J = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.08 (dt, J = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 2.04 – 1.82 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
368	MS m/z 406.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.37 – 7.31 (m, 4H), 7.26 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.49 (dd, J = 37.7, 28.3 Hz, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
384	MS m/z 457.1$[M+H]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.10 – 3.98 (m, 5H), 3.78 (brs, 1H), 3.52 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.07 (brs, 1H), 2.45 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 12.9 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
389	MS m/z 398.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.35 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 – 6.23 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 10.9 Hz, 4H), 2.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.79 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
391	MS m/z 521.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.00 (t, J = 57.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.64 – 6.18 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.59 – 1.27 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0669]

化合物	光谱数据
392	MS m/z 431.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.05-8.40 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.85 (br d, J=2.8 Hz, 2H), 4.72 (br s, 1H), 4.10-4.21 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 1H), 2.95-3.09 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 1.90-2.06 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 1H) (没有观察到三个可交换的质子)
398	MS m/z 416.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.63 (s, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 4H), 3.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.24 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 2.03 – 1.82 (m, 2H), 1.80 (t, J = 2.0 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
400	MS m/z 410.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.44 (s, 1H), 7.19 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.46-5.67 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.13-3.19 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 2H), 1.73-1.89 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 1H), 1.33-1.50 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
401	MS m/z 376.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.35 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.84 (td, J = 10.5, 3.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 13.8, 4.4 Hz, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.85 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.57 – 1.32 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
405	MS m/z 414.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.30 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.14 – 4.00 (m, 2H), 3.67 – 3.50 (m, 3H), 3.41 (s, 1H), 2.07 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
406	MS m/z 408.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.27 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 9.9, 4.1 Hz, 1H), 3.15 (td, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
407	MS m/z 415.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 19.4, 8.1 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 3.13 (s, 1H), 1.96 (d, J = 11.3 Hz, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
408	MS m/z 507.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.79 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.08 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 1.98 (dd, J = 31.8, 14.2 Hz, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
409	MS m/z 448.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.75 (dd, J = 27.8, 10.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.04 (dd, J = 39.0, 27.5 Hz, 3H), 1.73 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0670]

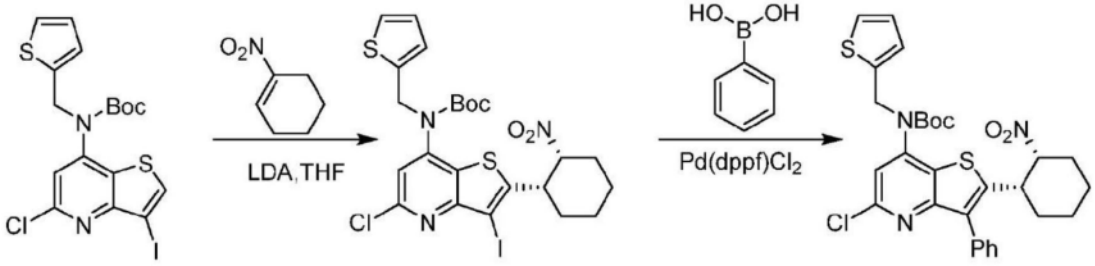
化合物	光谱数据
412	MS m/z 477.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 – 7.41 (m, 1H), 6.37 – 6.32 (m, 2H), 4.82 – 4.70 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 28.1, 12.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.12 – 1.91 (m, 3H), 1.71 (dd, J = 16.7, 11.9 Hz, 1H), 1.54 – 1.43 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
416	MS m/z 540.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.24 (dd, J = 60.5, 56.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.03 – 1.84 (m, 1H), 1.77 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.54 (dd, J = 24.1, 8.9 Hz, 1H. (没有观察到三个可交换的质子)
418	MS m/z 440.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.87 (s, 1H), 7.11-7.34 (m, 5H), 4.72 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 1H), 1.95-2.14 (m, 2H), 1.75-1.91 (m, 3H), 1.31-1.50 (m, 3H) (没有观察到三个可交换的质子)
421	MS *m/z* 445.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.44 (s, 1H), 8.04 – 7.69 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 5.2, 3.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.05 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 3H), 1.52 – 1.24 (m, 3H). 甲酸盐，(没有观察到三个可交换的质子).
422	MS m/z 523.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.26 (dd, J = 60.5, 56.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.35 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.22 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 1H), 1.78 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.65 – 1.48 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
423	MS m/z 448.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.29 – 7.96 (m, 1H), 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 5.06 – 4.92 (m, 3H), 4.20 (dd, J = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.15 – 1.96 (m, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
425	MS *m/z* 376.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.20 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 6.88 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.79 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 3.33 (ddd, J = 10.1, 10.1, 5.5 Hz, 1H), 2.62 – 2.42 (m, 3H), 2.25 – 2.14 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
426	MS m/z 476.8 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.24 (dd, J = 61.1, 56.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.72 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.27 (m, 2H), 4.73 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.18 – 4.05 (m, 1H), 3.58 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.63 – 1.48 (m, 1H)..... (没有观察到三个可交换的质子)

[0671]

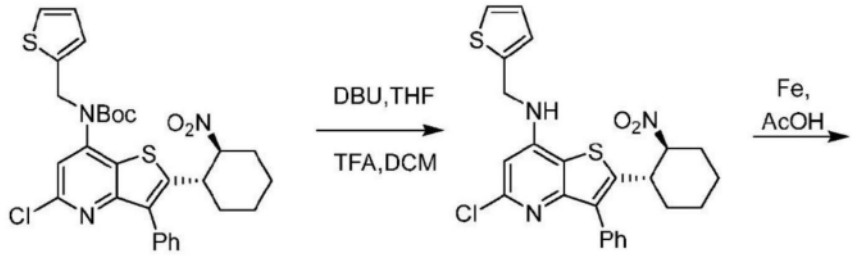
化合物	光谱数据
428	MS m/z 414.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.22 – 3.11 (m, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 23.6, 12.6 Hz, 2H), 1.94 – 1.73 (m, 4H), 1.61 – 1.27 (m, 5H). (没有观察到三个可交换的质子)
432	MS m/z 453.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.22 (dd, J = 15.5, 6.8 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 20.6, 13.3 Hz, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.67 – 1.35 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
442	MS *m/z* 370.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 6.51 (s, 1H), 5.80 – 5.67 (m, 1H), 5.50 (dtd, *J* = 10.7, 6.4, 1.8 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 2H), 2.25 – 2.18 (m, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 6.9, 3H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.67 – 1.42 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).

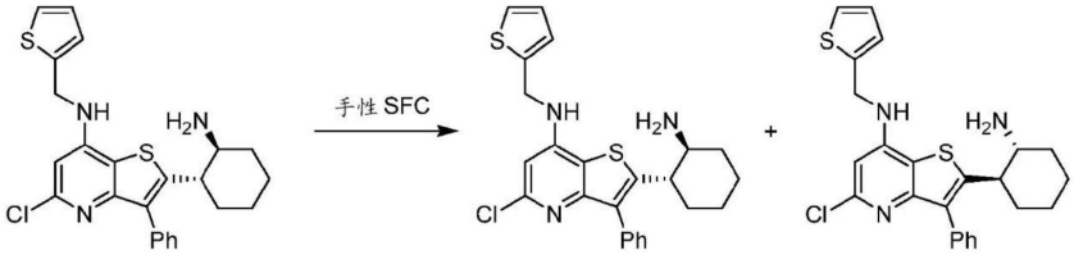
[0672] 实施例3

[0673] 化合物129和化合物138的制备



[0674]





[0675] 步骤1:N-[5-氯-3-碘-2-[(1S,2R)-2-硝基环己基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0676] 在-78℃下,向N-(5-氯-3-碘-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g,2.0mmol)的THF(10mL)溶液中,加入二异丙基酰胺锂(2M)在THF/庚烷/乙

苯(1.28mL)中的溶液,并搅拌1小时,然后在-78℃下加入1-硝基环己烯(2,497.5mg,4mmol)。将混合物在-78℃下搅拌3小时。混合物用饱和氯化铵溶液猝灭,用EtOAc萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过快速柱纯化粗残余物,用(EtOAc/PE~5.1%)洗脱,得到白色固体的N-[5-氯-3-碘-2-[(1S,2R)-2-硝基环己基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g,88%产率)。MS m/z 633.8$[M+H]^+$。

[0677] 步骤2:N-[5-氯-2-[(1S,2R)-2-硝基环己基]-3-苯基-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0678] 在25℃下,向N-[5-氯-3-碘-2-[(1S,2R)-2-硝基环己基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.5mmol)在1,4-二噁烷(6mL)和H_2O(1.2mL)中的溶液中,加入K_2CO_3(163.26mg,1.2mmol)和苯基硼酸(57.7mg,0.473mmol)。然后将混合物在65℃下搅拌2.5小时。将反应混合物倒入水中并用EtOAc萃取,然后用盐水洗涤并用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩至干燥,得到粗产物,通过快速柱纯化,用(EtOAc/PE~15%)洗脱,得到黄色油状的N-[5-氯-2-[(1S,2R)-2-硝基环己基]-3-苯基-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,72%产率)。MS m/z 583.9$[M+H]^+$。

[0679] 步骤3:N-[5-氯-2-[(1S,2S)-2-硝基环己基]-3-苯基-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0680] 在0℃下,向N-[5-氯-2-[(1S,2R)-2-硝基环己基]-3-苯基-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.3mmol)的THF(5mL)溶液中,加入二氮杂双环十一烷(52mg,0.3mmol,1.0当量)。将混合物在0℃下搅拌5小时。向混合物中加入H_2O,用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩,得到淡黄色固体的N-[5-氯-2-[(1S,2S)-2-硝基环己基]-3-苯基-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(140mg,93%产率)。^1H NMR(氯仿-d)δppm 7.51(t,J=7.3Hz,2H),7.46(d,J=7.2Hz,1H),7.39(d,J=7.0Hz,2H),7.24(s,1H),6.99(s,1H),6.92-6.88(m,1H),6.83(d,J=3.4Hz,1H),5.03(s,2H),4.69(td,J=11.4,4.1Hz,1H),3.81-3.71(m,1H),2.37(d,J=12.9Hz,1H),2.10(d,J=10.6Hz,1H),1.98-1.77(m,4H),1.61(s,2H),1.47(s,9H)。

[0681] 步骤4:5-氯-2-[(1S,2S)-2-硝基环己基]-3-苯基-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0682] 向N-[5-氯-2-[(1S,2S)-2-硝基环己基]-3-苯基-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(140mg,0.2mmol)的DCM(4mL)溶液中,加入TFA(4mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在真空下浓缩,得到粗制的棕色油状的5-氯-2-[(1S,2S)-2-硝基环己基]-3-苯基-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(116mg,100%产率)。MS m/z 484.0$[M+H]^+$。

[0683] 步骤5:2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0684] 向5-氯-2-[(1S,2S)-2-硝基环己基]-3-苯基-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(116mg,0.2mmol)在MeOH(8mL)和AcOH(2mL)中的溶液中,加入铁(269mg,4.8mmol)。将混合物在70℃下搅拌16小时。用硅藻土过滤混合物,然后浓缩并通过快速柱纯

化,用(MeOH/DCM~6.4%)洗脱,得到黄色油状的2-[(1S,2S)-2-氨基环己基]-5-氯-3-环丙基-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(8,130mg)。通过SFC(DAICELCHIRALPAK®OJ,超临界CO_2/MeOH(+0.1%7.0mol/L氨的MeOH溶液)/MeOH)纯化该油状物,得到2-((1S,2S)-2-氨基环己基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(化合物129,28mg,22%产率)和白色固体的2-((1R,2R)-2-氨基环己基)-5-氯-3-苯基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(化合物138,42.2mg,33%产率)。

[0685] 化合物129:MS m/z 454.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(甲醇-d_4)δppm 7.47(dd,J=9.0,5.7Hz,2H),7.43-7.38(m,3H),7.29(dd,J=5.1,1.2Hz,1H),7.09-7.06(m,1H),6.98(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.51(s,1H),4.77(s,2H),2.99-2.81(m,2H),2.07-1.93(m,2H),1.79(s,2H),1.64(d,J=11.3Hz,1H),1.51-1.42(m,1H),1.29(m,2H)(没有观察到三个可交换的质子)。

[0686] 化合物138:MS m/z 454.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(甲醇-d4)δppm 7.51(t,J=7.2Hz,2H),7.46-7.39(m,3H),7.30(dd,J=5.1,1.2Hz,2H),7.11-7.08(m,1H),6.98(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),4.78(s,2H),3.33(s,1H),3.12(d,J=3.5Hz,1H),2.21(s,1H),2.07(s,1H),1.87(d,J=10.7Hz,2H),1.82-1.74(m,1H),1.48(d,J=11.4Hz,1H),1.38-1.31(m,2H)(没有观察到三个可交换的质子)。

[0687] 根据实施例3的程序,通过替换适当的原料、试剂、反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0688]

化合物	光谱数据
130	MS m/z 418.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.03 (dd, J = 35.4, 11.6 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.58 – 1.31 (m, 4H), 1.04 (s, 2H), 0.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
131	MS m/z 440.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 5.2, 2.4 Hz, 3H), 7.29 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.51 – 3.43 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 3H), 1.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
135	MS m/z 440.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 1.91 – 1.78 (m, 3H), 1.50 (dd, J = 15.6, 6.4 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
137	MS m/z 418.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.27 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.10 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 31.7, 18.6 Hz, 4H), 1.64 (dd, J = 54.3, 11.9 Hz, 4H), 1.06 (s, 2H), 1.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
141	MS m/z 469.8 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 8.7, 7.0 Hz, 3H), 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.07 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 4H), 1.73-158 (m, 10H). (没有观察到三个可交换的质子)

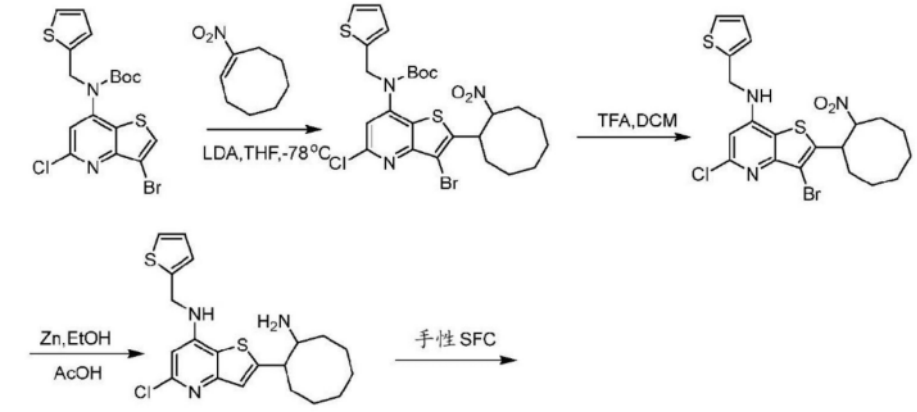
[0689]

化合物	光谱数据
142	MS m/z 469.8 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.08-158 (m, 10H). (没有观察到三个可交换的质子)
267	MS m/z 402.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 3.2, 1.3 Hz, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 16.8, 10.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.79 (ddd, J = 9.9, 9.8, 5.8 Hz, 1H), 3.67 (ddd, J = 9.8, 9.7, 5.3 Hz, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 3H), 2.38 – 2.27 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
350	MS m/z 406.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.55 (s, 0.4H, 甲酸), 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.38 (dd, J = 17.7, 2.2 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 11.7, 2.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.56 (td, J = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 1H), 3.02 (td, J = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
390	MS m/z 391.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.55 (s, 0.2H, 甲酸), 7.43 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 17.7, 11.9 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 17.7, 2.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 2H), 5.55 (dd, J = 11.7, 2.1 Hz, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.54 (td, J = 11.7, 2.6 Hz, 1H), 3.36 (td, J = 11.0, 4.5 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.99 (td, J = 10.2, 4.5 Hz, 1H), 1.96 – 1.81 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0690] 实施例4

[0691] 化合物103、化合物104、化合物105和化合物106的制备

[0692]



[0693] 步骤1:(3-溴-5-氯-2-(2-硝基环辛基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0694] 在-78℃下,向24-1(1.0g,2.17mmol)的THF(12mL)溶液中加入2M二异丙基氨基锂(1.63mL)并搅拌1小时,然后在-78℃下加入(E)-1-硝基环辛-1-烯(506.3mg,3.26mmol)。将混合物在-78℃下搅拌3小时。然后用饱和氯化铵溶液猝灭反应混合物,用EtOAc萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过快速柱纯化粗残余物,用(EtOAc/PE~5.1%)洗脱,得到白色固体的24-2(550mg,41%产率)。^{1}H NMR(氯仿-d)δppm 7.22(dd,J=5.1,1.1Hz,1H),7.07(s,1H),6.87(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.79(d,J=2.9Hz,1H),5.06-4.94(m,3H),4.27(dt,J=11.0,3.8Hz,1H),2.51-2.32(m,3H),2.10-1.90(m,3H),1.81-1.67(m,6H),1.44(s,9H)。

[0695] 步骤2:3-溴-5-氯-2-(2-硝基环辛基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0696] 向(3-溴-5-氯-2-(2-硝基环辛基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(550mg,0.89mmol)的DCM(8mL)溶液,中加入TFA(8mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在真空下浓缩,得到粗制的棕色油状的3-溴-5-氯-2-(2-硝基环辛基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(130mg,28%产率)。MS m/z 516.0$[M+H]^+$。

[0697] 步骤3:2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺,2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺,2-((1R,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和2-((1S,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0698] 向24-3(130mg,0.25mmol)在MeOH(8mL)和AcOH(2mL)中的溶液中,加入铁(82.5mg,1.26mmol)。将混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,用硅藻土过滤,然后浓缩并通过快速柱纯化,用(MeOH/DCM~6.4%)洗脱,得到白色固体。通过SFC(DAICELCHIRALPAK®IC,超临界CO_2/MeOH(+0.1%7.0M NH_3的MeOH溶液)/MeOH)纯化该固体,得到2-((1R,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(化合物103,2.3mg,3%产率),2-((1S,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(化合物104,8.9mg,11%产率),2-((1R,2S)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(化合物105,1.3mg,1.67%产率)和白色固体2-((1S,2R)-2-氨基环辛基)-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(化合物106,18.1mg,23.21%产率)。

[0699] 化合物103:MS m/z 406.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(甲醇-d_4)δppm 7.29(dd,J=5.1,1.1Hz,1H),7.14(s,1H),7.07(d,J=2.5Hz,1H),6.97(dd,J=5.0,3.5Hz,1H),6.51(s,1H),4.75(s,2H),3.41(d,J=6.8Hz,1H),3.21-3.08(m,1H),2.14-1.84(m,6H),1.77-1.58(m,6H)(没有观察到三个可交换的质子)。

[0700] 化合物104:MS m/z 406.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(甲醇-d_4)δppm 7.29(dd,J=5.1,1.2Hz,1H),7.12(s,1H),7.07(dd,J=3.5,1.1Hz,1H),6.97(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.49(s,1H),4.74(s,2H),3.50(dt,J=10.7,3.7Hz,1H),3.42-3.34(m,1H),2.21-2.09(m,1H),1.99(d,J=13.7Hz,1H),1.91-1.66(m,10H)(没有观察到三个可交换的质子)。

[0701] 化合物105:MS m/z 406.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(甲醇-d_4)δppm 7.29(dd,J=5.1,1.0Hz,1H),7.18(s,1H),7.08(d,J=2.6Hz,1H),6.97(dd,J=5.0,3.5Hz,1H),6.53(s,1H),4.75(s,2H),3.63-3.55(m,1H),3.26(d,J=7.9Hz,1H),2.15-1.93(m,6H),1.70(d,J=67.1Hz,

6H)(没有观察到三个可交换的质子)。

[0702] 化合物106:MS m/z 406.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(甲醇-d_4)δppm 7.29(d,J=4.6Hz,1H),7.16(s,1H),7.07(s,1H),7.00-6.90(m,1H),6.51(s,1H),4.75(s,2H),3.57(s,2H),2.10(s,2H),1.89(s,3H),1.72(d,J=38.6Hz,7H)(没有观察到三个可交换的质子)。

[0703] 根据实施例4的程序,通过替换适当的原料、试剂、反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,来制备以下化合物。

[0704]

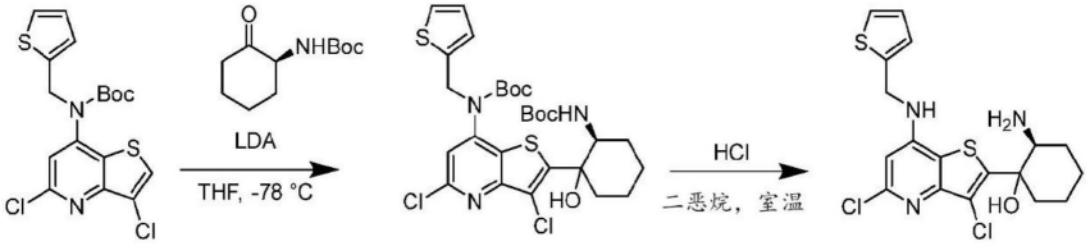
化合物	光谱数据
9	MS m/z 363.9 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: ppm 7.29 (dd, *J*=5.13, 1.13 Hz, 1 H) 7.11 (d, *J*=1.38 Hz, 1 H) 7.05 - 7.08 (m, 1 H) 6.97 (dd, *J*=5.00, 3.50 Hz, 1 H) 6.45 - 6.54 (m, 1 H) 4.74 (s, 2 H) 3.42 - 3.62 (m, 2 H) 2.14 (br s, 4 H) 1.61 - 1.87 (m, 2 H). (没有观察到三个可交换的质子)
10	MS m/z 364.0 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: ppm 7.29 (dd, *J*=5.07, 1.19 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.07 (dd, *J*=3.44, 1.06 Hz, 1 H) 6.97 (dd, *J*=5.13, 3.50 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 4.74 (s, 2 H) 3.21 - 3.27 (m, 1 H) 3.01 - 3.15 (m, 1 H) 2.10 - 2.38 (m, 2 H) 1.83 - 1.97 (m, 3 H) 1.51 - 1.69 (m, 1 H). (没有观察到三个可交换的质子)
21	MS m/z 378.1 [M+H]$^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.53 – 1.31 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
22	MS m/z 378.1 [M+H]$^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.96 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 3H), 1.71 – 1.46 (m, 3H), 1.38 – 1.25 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
23	MS m/z 378.1 [M+H]$^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.00 (td, J = 10.8, 3.8 Hz, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.08 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.88 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.35 – 1.24 (m, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
80	MS m/z 392.2 [M+H]$^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.16 (dd, J = 11.6, 6.5 Hz, 1H), 2.95 (td, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 5H), 1.70 (d, J = 15.2 Hz, 5H). (没有观察到三个可交换的质子)
88	MS m/z 392.1 [M+H]$^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.55 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 2.14 (s, 1H), 2.04 – 1.84 (m, 6H), 1.59 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0705]

89	MS m/z 392.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.91 (dd, J = 60.4, 36.1 Hz, 7H), 1.58 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
90	MS m/z 392.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.13 (td, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 2.09 – 1.84 (m, 6H), 1.71 (t, J = 8.2 Hz, 4H). (没有观察到三个可交换的质子)
111	MS m/z 364.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR(400MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.55 (dd, J = 9.7, 5.8Hz, 1H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 2.25 – 1.95 (m, 5H), 1.81 (dt, J = 13.9, 9.4Hz, 1H), 1.68 (ddd, J = 12.8, 9.1, 4.7Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
112	MS m/z 364.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.55 (dd, J = 9.7, 5.8Hz, 1H), 3.52 – 3.43 (m, 1H), 2.25 – 1.95 (m, 5H), 1.81 (dt, J = 13.9, 9.4Hz, 1H), 1.68 (ddd, J = 12.8, 9.1, 4.7Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0706] 实施例5

[0707] 化合物31的制备

[0708] 

[0709] 步骤1:(2-((2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-羟基环己基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

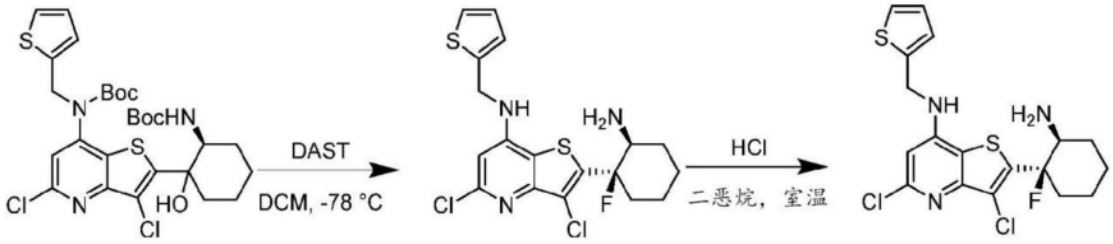
[0710] 向冷却至-78℃的N-(3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.4815mmol)的THF(2mL)溶液中,加入二异丙基酰胺锂(2.0M)在THF/庚烷/乙苯(0.31mL,0.62mmol,1.3当量)中的溶液。15分钟后,将(S)-N-Boc-2-氨基环己酮(140mg,0.630172mmol,1.3当量)的THF(1mL)溶液加入反应溶液中,并将混合物在室温下搅拌30分钟。用NH_4Cl(饱和水溶液)猝灭反应。用EtOAc稀释反应混合物,用水和盐水洗涤。合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱纯化粗残余物,用乙酸乙酯的己烷溶液(0-50%梯度)洗脱,得到透明油状的N-[2-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-羟基-环己基]-3,5-二氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(75mg,25%产率)。MS m/z 628.3,630.1$[M+H]^+$,^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.29(s,1H),7.24(dd,J=5.1,0.9Hz,1H),7.03(s,1H),6.90(dd,J=5.0,3.5Hz,1H),6.80(d,J=3.1Hz,1H),5.05(s,2H),4.21(br s,1H),1.80-1.95(m,4H),1.63-1.73(m,2H),1.51-1.63(m,2H),1.48(s,9H),1.30(s,9H)。

[0711] 步骤2:(2S)-2-氨基-1-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-醇

[0712] 一般Boc-脱保护程序:将N-[2-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-羟基-环己基]-3,5-二氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.1193mmol)和HCl(4M)在二噁烷(1mL)中的溶液在室温下搅拌6小时,用乙醚稀释反应混合物并过滤。在制备型HPLC上纯化滤饼,用含0.1%甲酸的10-100%乙腈水溶液洗脱,得到(2S)-2-氨基-1-[3,5-二氯-7-(2-噻吩基甲基氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基]环己醇(28mg,50%)。MS m/z 427.9,429.8[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ:7.18-7.22(m,1H),6.98(d,J=2.6Hz,1H),6.88(dd,J=4.9,3.7Hz,1H),6.47(s,1H),4.66(s,2H),3.81(dd,J=11.5,4.3Hz,1H),2.39-2.57(m,1H),1.75-1.90(m,3H),1.56-1.75(m,3H),1.40-1.56(m,1H).HCl盐,(没有观察到五个可交换的质子)。

[0713] 实施例6

[0714] 化合物32的制备

[0715] 

[0716] 步骤1:(2-((1R,2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-氟环己基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0717] 向冷却至-78℃的N-[2-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-羟基-环己基]-3,5-二氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.2mmol)的CH_2Cl_2(2mL)溶液,加入二乙氨基三氟化硫(0.1mL,0.8mmol,3当量)。在-78℃下搅拌1小时后,将反应物升温至室温并保温30分钟,然后用$NaHCO_3$(饱和水溶液)猝灭。用DCM稀释反应混合物,分离有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱纯化粗残余物,用乙酸乙酯的己烷溶液(0-40%梯度)洗脱,得到透明油状的N-[2-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-氟-环己基]-3,5-二氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(58mg,48%)。MS m/z 630.1 632.2[M+H]$^+$,^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.17(d,J=5.0Hz,1H),6.99(s,1H),6.79-6.84(m,1H),6.73(d,J=3.1Hz,1H),5.41(br s,1H),4.96(s,2H),4.11-4.21(m,1H),2.37-2.48(m,1H),2.26-2.37(m,1H),2.00-2.15(m,2H),1.61-1.72(m,2H),1.48-1.61(m,2H),1.40(s,9H),1.37(s,9H)。

[0718] 步骤2:使用实施例5的步骤2中描述的一般Boc脱保护程序,将N-[2-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-氟-环己基]-3,5-二氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(58mg,0.1mmol)脱保护,得到2-((1R,2S)-2-氨基-1-氟环己基)-3,5-二氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(34mg,85%)。MS m/z 429.9,431.8[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d4)δ:7.20(d,J=5.1Hz,1H),6.96-7.00(m,1H),6.85-6.90(m,1H),6.51(s,1H),4.66(s,2H),3.58-3.75(m,1H),2.23-2.45(m,1H),2.05(br d,J=10.6Hz,1H),1.87(br d,J=11.4Hz,1H),1.71-1.83(m,1H),1.43-1.69(m,4H).HCl盐,(没有观察到四个可交换的质子)。

[0719] 根据实施例6的程序,通过替换适当的原材料、试剂、反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

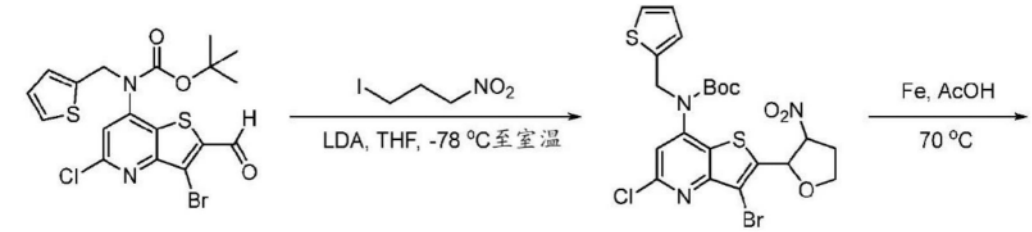
[0720]

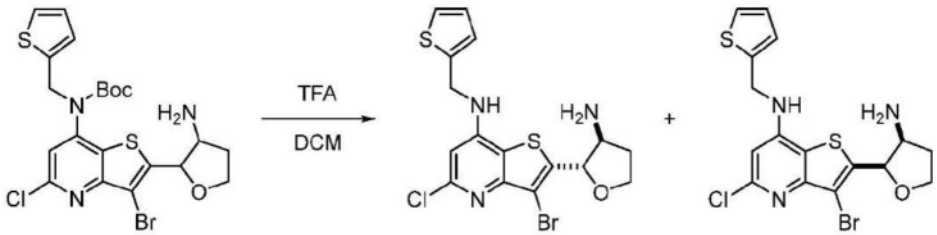
化合物	光谱数据
37	MS m/z 467.9, 469.8, 471.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d4) δ: 7.24-7.43 (m, 5H), 6.54 (s, 1H), 4.37-4.54 (m, 1H), 2.52-2.77 (m, 1H), 2.15 (br d, J=3.5 Hz, 2H), 1.64-2.07 (m, 5H). (没有观察到四个可交换的质子)
38	MS m/z 413.9, 415.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d4) δ: 7.47 (d, J=1.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.33-6.43 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.23-4.39 (m, 1H), 2.41-2.67 (m, 1H), 2.11-2.32 (m, 2H), 1.63-2.06 (m, 5H). (没有观察到四个可交换的质子)
41	MS m/z 394.0, 395.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: ppm 7.46 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 6.70 (s, 1 H) 6.28 - 6.43 (m, 2 H) 4.57 (s, 2 H) 3.83 - 4.04 (m, 1 H) 2.51 (s, 3 H) 2.07 - 2.37 (m, 3 H) 1.60 - 2.04 (m, 5 H). (没有观察到四个可交换的质子).
121	MS m/z 400.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.91 (ddd, J = 25.3, 11.3, 7.7 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 38.9 Hz, 1H), 2.42 – 2.12 (m, 2H), 2.04 – 1.84 (m, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
128	MS m/z 381.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.42 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.38 – 6.29 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.77 – 3.60 (m, 1H), 2.48 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 14.5, 3.6 Hz, 4H), 2.23 (ddd, J = 11.3, 7.9, 3.3 Hz, 1H), 2.06 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0721] 实施例7

[0722] 化合物150和151的制备

[0723]





[0724] 步骤1:(3-溴-5-氯-2-(3-硝基四氢呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0725] 向根据前述程序制备的(3-溴-5-氯-2-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(488mg,1.0mmol,1.0当量)的THF(10mL)溶液中,加入1-碘-3-硝基丙烷(323mg,1.5mmol,1.5当量)。将混合物冷却至-78℃,此时滴加二异丙基氨基锂(1 M在已烷中,1.3mL,1.3mmol,1.3当量)。将混合物升温至室温过夜。然后用乙酸乙酯稀释混合

物,用水和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱用乙酸乙酯的己烷溶液(5-35%梯度)纯化,得到非对映异构体混合物(3-溴-5-氯-2-(3-硝基四氢呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(368mg,64%产率)。MS m/z576.0$[M+H]^+$。

[0726] 步骤2:(2-(3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0727] 将非对映异构体混合物(3-溴-5-氯-2-(3-硝基四氢呋喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(273mg,0.5mmol,1.0当量)与铁粉(280mg,5mmol,10.0当量)和乙酸(5mL)混合。将混合物在70℃加热2小时。反应冷却后,过滤混合物并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱用甲醇(0.1%NH_3)的DCM溶液(0-20%梯度)纯化,得到非对映异构体混合物(2-(3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(218mg,80%产率)。MS m/z 546.0$[M+H]^+$。

[0728] 步骤3:2-(反式-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和2-(顺式-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

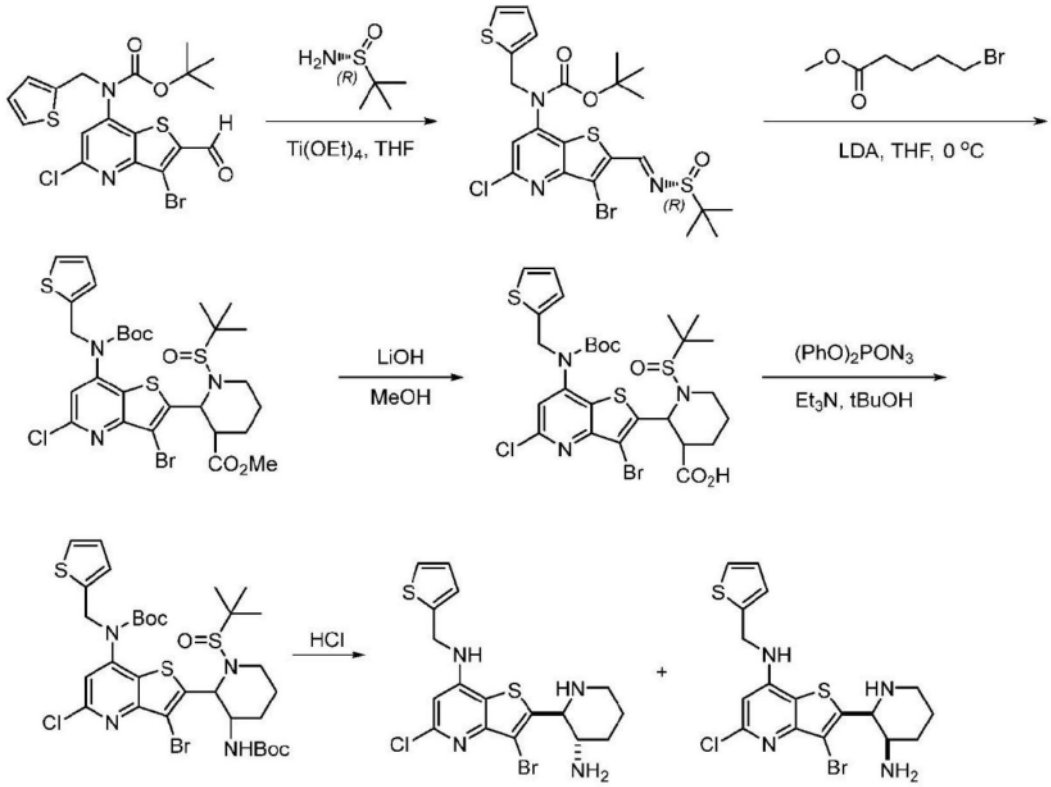
[0729] 在室温下,向(2-(3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(55mg,0.1mmol,1.0当量)的DCM(2mL)溶液,加入三氟乙酸(2mL)。搅拌1小时后,将混合物真空浓缩。残余物通过反相柱色谱用乙腈(0.1%甲酸)的水(0.1%甲酸)溶液(0-40%梯度)纯化,得到两种独立的非对映异构体2-(反式-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和2-(顺式-3-氨基四氢呋喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺。

[0730] 化合物150:MS m/z 446.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ:8.36(s,1H),7.32(d,J=5.1Hz,1H),7.12-7.08(m,1H),7.03-6.97(m,1H),6.63(s,1H),5.41(s,1H),4.78(s,2H),4.38(td,J=8.8,4.2Hz,1H),4.23(tt,J=8.3Hz,1H),4.05-3.98(m,1H),2.55-2.42(m,1H),2.20-2.10(m,1H).甲酸盐,(没有观察到四个可交换的质子)。

[0731] 化合物151:MS m/z 446.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ:8.35(s,1H),7.30(dd,J=5.1,1.2Hz,1H),7.12-7.06(m,1H),6.98(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.63(s,1H),5.36(d,J=4.1Hz,1H),4.77(s,2H),4.41-4.26(m,2H),4.04(td,J=9.4,5.3Hz,1H),2.67(dt,J=9.4,7.0Hz,1H),2.22-2.12(m,1H).甲酸盐,(没有观察到四个可交换的质子)。

[0732] 实施例8

[0733] 化合物46和47的制备

[0734] 

[0735] 步骤1:(R,E)-(3-溴-2-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0736] 将根据前述程序制备的(3-溴-5-氯-2-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(488mg,1.0mmol,1.0当量)溶解在THF(5mL)中。加入$Ti(OEt)_4$(456mg,2.0mmol,2.0当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(182mg,1.5mmol,1.5当量),并将小瓶加热至50℃。通过LCMS监控转化,完成后将混合物冷却至室温。在室温下,将混合物倒入等体积的盐水中,同时快速搅拌。所得悬浮液通过硅藻土塞过滤,滤饼用EtOAc洗涤。将滤液转移至分液漏斗中,用盐水洗涤有机层。盐水层用少量EtOAc萃取一次,合并的有机部分用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱用乙酸乙酯的己烷溶液(5-100%梯度)纯化,得到(R,E)-(3-溴-2-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(561mg,95%产率)。MS m/z 592.0$[M+H]^+$。

[0737] 步骤2:2-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-(叔丁基亚磺酰基)哌啶-3-羧酸甲酯

[0738] 向(R,E)-(3-溴-2-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(473mg,0.8mmol,1.0当量)在THF(8mL)中的混合物,加入5-溴戊酸甲酯(234mg,1.2mmol,1.5当量)。将反应混合物冷却至0℃。将二异丙基氨基锂(1M在己烷中,1.0mL,1.3当量)滴加至反应中。LCMS表明反应在1小时后完成。用饱和NH_4Cl猝灭反应,然后用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱用乙酸乙酯的己烷溶液(5-50%梯度)纯化,得到非对映异构体混合物2-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-(叔丁基亚磺酰基)哌啶-3-羧酸甲酯(197mg,35%产率)。MS m/z 706.1$[M+H]^+$。

[0739] 步骤3:2-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]

吡啶-2-基)-1-(叔丁基亚磺酰基)哌啶-3-羧酸

[0740] 向2-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-(叔丁基亚磺酰基)哌啶-3-羧酸甲酯(353mg,0.5mmol,1.0当量)的MeOH(5mL)溶液,加入氢氧化锂(24mg,1.0mmol,2.0当量)。将反应混合物在50℃下搅拌4小时。用饱和NH_4Cl猝灭反应,然后用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱用乙酸乙酯的己烷溶液(5-100%梯度)纯化,得到非对映异构体混合物2-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-(叔丁基亚磺酰基)哌啶-3-羧酸(296mg,84%产率)。MS m/z 706.1$[M+H]^+$。

[0741] 步骤4:(3-溴-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(叔丁基亚磺酰基)哌啶-2-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0742] 向2-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-1-(叔丁基亚磺酰基)哌啶-3-羧酸(141mg,0.2mmol,1.0当量)的叔丁醇(2mL)溶液,加入三乙胺(40mg,0.4mmol,2.0当量)和叠氮磷酸二苯酯(diphenylphosphoryl azide)(83mg,0.3mmol,1.5当量)。将反应在90℃下搅拌3小时。用饱和NH_4Cl猝灭反应,然后用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱用乙酸乙酯的己烷溶液(5-50%梯度)纯化,得到非对映异构体混合物(3-溴-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(叔丁基亚磺酰基)哌啶-2-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(70mg,46%产率)。MS m/z 763.1$[M+H]^+$。

[0743] 步骤5:2-(反式-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和2-(顺式-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0744] 在室温下,向来自步骤4的(3-溴-2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)-1-(叔丁基亚磺酰基)哌啶-2-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(152mg,0.2mmol,1.0当量)的DCM(2mL)溶液,加入2M HCl的二恶烷溶液(1mL,2mmol,10当量)。搅拌1小时后,将混合物真空浓缩。通过反相柱色谱用乙腈(0.1%甲酸)的水溶液(0.1%甲酸)(0-40%梯度)纯化残余物,得到两种独立的非对映异构体2-(反式-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和2-(顺式-3-氨基哌啶-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺。

[0745] 化合物46:MS m/z 459.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.55(s,1H),7.30(d,J=5.2Hz,1H),7.08(d,J=3.5Hz,1H),6.98(dd,J=5.2,3.5Hz,1H),6.57(s,1H),4.75(s,2H),4.50(d,J=2.3Hz,1H),3.53-3.47(m,1H),3.17(d,J=12.1Hz,1H),2.86(td,J=11.9,3.0Hz,1H),2.05-1.75(m,3H),1.62-1.52(m,1H).甲酸盐,(没有观察到五个可交换的质子)。

[0746] 化合物47:MS m/z 459.0$[M+H]^+$;^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.55(s,1H),7.30(d,J=5.2Hz,1H),7.09(d,J=3.5Hz,1H),6.98(dd,J=5.2,3.5Hz,1H),6.60(s,1H),4.76(s,2H),4.53(d,J=2.3Hz,1H),3.63-3.55(m,1H),3.18(d,J=11.8Hz,1H),2.88(dd,J=13.2,10.2Hz,1H),2.07-1.90(m,2H),1.89-1.75(m,1H),1.65-1.55(m,1H).甲酸盐,(没有观察到五个可交换的质子)。

[0747] 根据实施例8的程序,通过替换适当的原料、试剂、反应条件,再根据需要进行手性

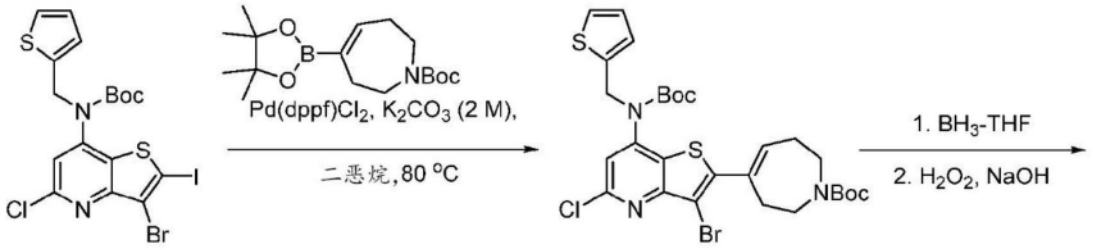
SFC拆分,制备了以下化合物。

[0748]

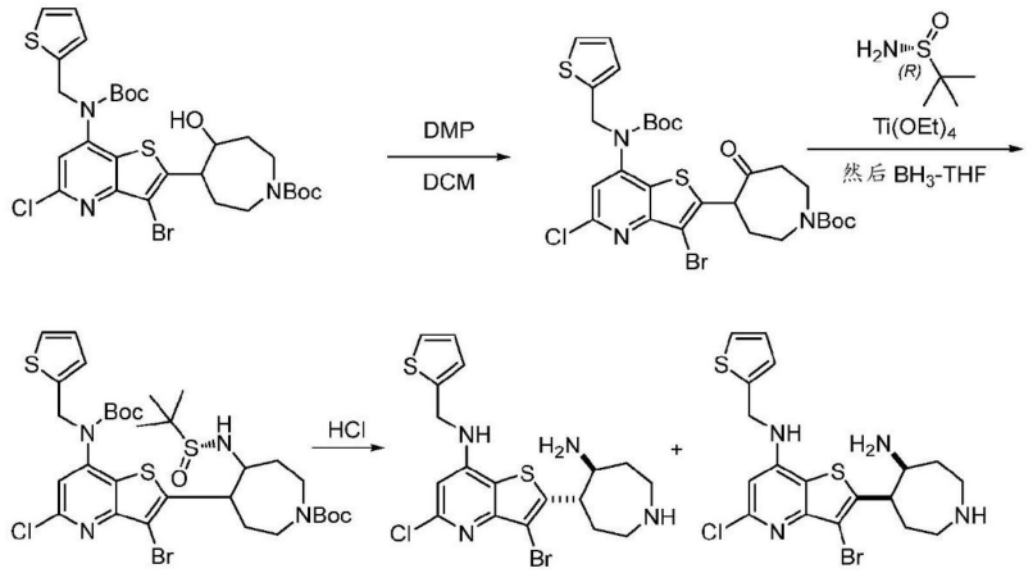
化合物	光谱数据
124	MS *m/z* 535.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.53 (s, 0.6H, 甲酸), 7.27 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 4H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.97 – 6.87 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.50 – 3.34 (m, 2H), 3.01 (ddd, *J* = 13.1, 9.0, 4.3 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 13.1, 4.3, 4.3 Hz, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
125	MS *m/z* 535.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.51 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 2H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 3H), 1.92 – 1.80 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0749] 实施例9

[0750] 化合物147和148的制备



[0751]



[0752] 步骤1:4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂-1-羧酸叔丁酯

[0753] 将(3-溴-5-氯-2-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(584mg,1mmol,1.0当量)(按照前面描述的实施例制备)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(dioxaborolan)-2-基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂-1-羧酸叔丁酯(420mg,1.3mmol,1.3当量)在10mL二恶烷中混合。向反应中加入催化剂$Pd(dppf)Cl_2$(73mg,

0.1mmol,0.1当量)和2MK_2CO_3水溶液(1.25mL,2.5当量)。用氩气剧烈吹扫反应混合物5分钟。将反应在80℃下搅拌6小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱用乙酸乙酯的己烷溶液(5-60%梯度)纯化,得到4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂-1-羧酸叔丁酯(537mg,82%产率)。MS m/z 656.1[M+H]$^+$。

[0754] 步骤2:4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

[0755] 将4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂-1-羧酸叔丁酯(524mg,0.8mmol,1.0当量)的THF溶液(6mL)冷却至0℃。将1M的硼烷THF络合物溶液(2.4mL,2.4mmol,3.0当量)滴加至反应中。将反应物升温至室温过夜。LCMS显示原料完全消耗。将反应冷却至0℃,向其中依次加入2mL乙醇、2M氢氧化钠水溶液(1mL)和30%H_2O_2水溶液(1mL)。将反应升温至室温,再搅拌2小时。然后将反应混合物倒入分液漏斗中,用CH_2Cl_2稀释。用CH_2Cl_2洗涤水层,合并有机层,用Na_2SO_4干燥。过滤并真空除去溶剂后,通过硅胶色谱纯化粗混合物,得到4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(188mg,35%产率)。MS m/z 674.1[M+H]$^+$。

[0756] 步骤3:4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-氧杂氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

[0757] 向4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(337mg,0.5mmol,1.0当量)的DCM(5mL)溶液,加入戴斯-马丁氧化剂(318mg,0.75mmol,1.5当量)。将反应在室温下搅拌1小时,并用饱和$NaHCO_3$和饱和$Na_2S_2O_3$淬灭。然后将反应混合物倒入分液漏斗中,用CH_2Cl_2稀释。用CH_2Cl_2洗涤水层,合并有机层,用Na_2SO_4干燥。过滤并真空除去溶剂后,通过硅胶色谱纯化粗混合物,得到4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-氧杂氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(285mg,85%产率)。MS m/z 672.1[M+H]$^+$。

[0758] 步骤4:4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-((叔丁基亚磺酰基)氨基)氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

[0759] 将4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-氧杂氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(168mg,0.25mmol,1.0当量)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(61mg,0.5mmol,2.0当量)在$Ti(OEt)_4$(3mL)中混合,并加热至50℃过夜。将反应混合物冷却至室温后,加入THF,然后加入1M硼烷THF络合物溶液(0.4mL,0.4mmol,1.6当量)。反应在10分钟内完成。将混合物加入搅拌的K_2CO_3水溶液中。过滤并除去溶剂后,通过硅胶色谱纯化粗混合物,得到非对映异构体混合物4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-((叔丁基亚磺酰基)氨基)氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(146mg,75%产率)。MS m/z 777.1[M+H]$^+$。

[0760] 步骤5:2-(反式-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和2-(顺式-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

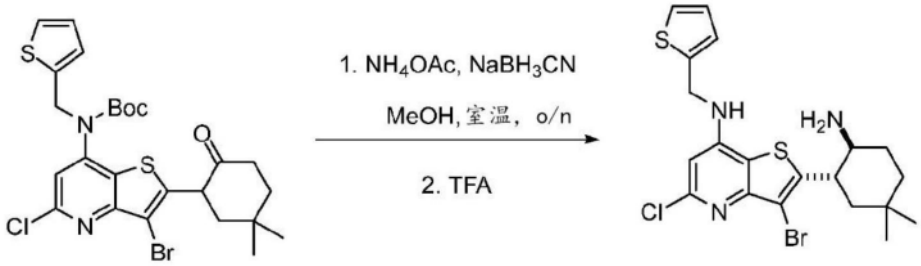
[0761] 在室温下,向4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-((叔丁基亚磺酰基)氨基)氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(78mg,0.1mmol,1.0当量)的DCM(2mL)溶液,加入2M HCl的二恶烷溶液(1mL,2mmol,20当量)。搅拌1小时后,将混合物真空浓缩。通过反相柱色谱用乙腈(0.1%甲酸)的水(0.1%甲酸)溶液(0至40%梯度)纯化残余物,得到两种独立的非对映异构体2-(反式-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺和2-(顺式-5-氨基氮杂环庚烷-4-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺。MS m/z 473.0[M+H]$^+$。

[0762] 化合物147:MS m/z 473.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:9.25(brs,1H),8.10(t,J=6.0Hz,2H),7.41(d,J=5.1Hz,1H),7.11(d,J=3.5Hz,1H),6.99(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.69(s,1H),4.83-4.67(m,2H),4.20-4.05(m,1H),4.05-3.96(m,1H),3.80-3.65(m,2H),3.30-3.18(m,1H),3.07(t,J=12.0Hz,1H),2.37-2.27(m,2H),2.24-2.12(m,1H),2.10-2.00(m,1H),1.98-1.85(m,1H)。

[0763] 化合物148:MS m/z 473.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:9.43(brs,1H,TFApeak),9.21(brs,1H),8.21(brs,2H),8.07(t,J=6.0Hz,1H),7.41(d,J=5.0Hz,1H),7.11(d,J=3.5Hz,1H),7.00(dd,J=5.0,3.5Hz,1H),6.70(s,1H),4.85-4.69(m,2H),3.95-3.85(m,1H),3.73-3.63(m,2H),3.35-3.25(m,2H),3.19(t,J=11.0Hz,1H),2.10-2.02(m,2H),2.02-1.88(m,2H)。

[0764] 实施例10

[0765] 化合物149的制备

[0766] 

[0767] 步骤1:2-(反式-2-氨基-5,5-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0768] 根据实施例9的程序,通过取代合适的原料,制备(3-溴-5-氯-2-(5,5-二甲基-2-氧代环己基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(117mg,0.2mmol)。按照实施例11的还原胺化/脱保护程序,得到2-(反式-2-氨基-5,5-二甲基环己基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(15mg,15%产率)。MS m/z 486.0[M+H]$^+$.^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ:8.54(s,1H,甲酸),7.30(d,J=5.1Hz,1H),7.09(d,J=3.5Hz,1H),6.98(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.60(s,1H),4.76(s,2H),3.60(td,J=11.7,3.8Hz,1H),3.18(d,J=11.7Hz,1H),1.99(dt,J=13.2,3.4Hz,1H),1.82-1.69(m,2H),1.66-1.46(m,3H),1.14(s,3H),1.03(s,3H).甲酸盐,(没有观察到四个可交换的质子)。

[0769] 根据实施例10,通过替换适当的原料、试剂、反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0770]

化合物	光谱数据
30	MS *m/z* 491.9, 493.8, 495.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.36-7.32 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.0 , 3.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.86-4.82 (m, 2H), 4.25 (br s, 1H), 4.02 (dt, J = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 2.75-2.17 (m, 6H). (没有观察到四个可交换的质子).
152	MS *m/z* 486.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.54 (s, 1H, 甲酸), 7.30 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 3.6, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.61 (dt, *J* = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.68 – 1.54 (m, 1H), 1.50 – 1.35 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).甲酸盐, (没有观察到四个可交换的质子).

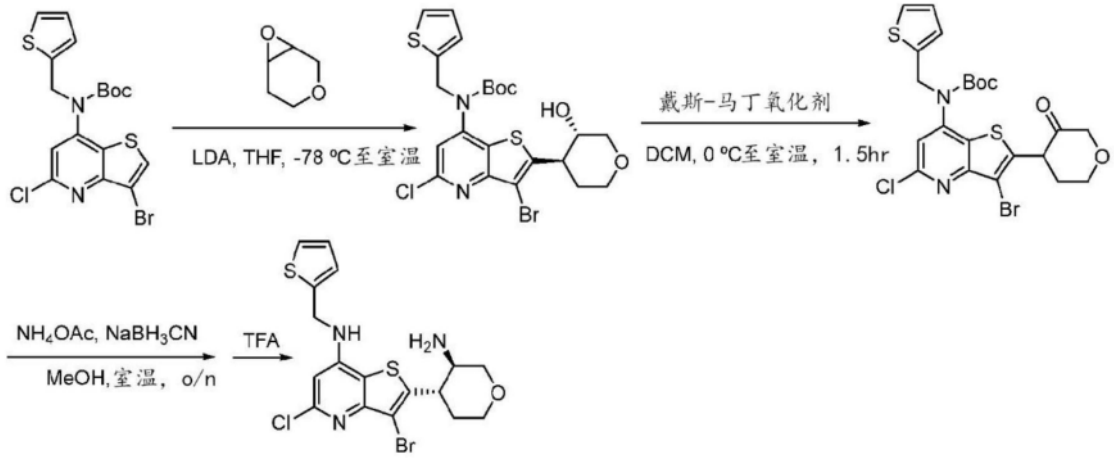
[0771]

化合物	光谱数据
204	MS *m/z* 458.0, 460.0, 462.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d4) δ: 7.33 (t, J=5.3 Hz, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.93-7.04 (m, 1H), 6.66 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J=4.6 Hz, 2H), 4.08-4.28 (m, 2H), 3.88-4.01 (m, 1H), 3.61-3.82 (m, 3H), 2.13-2.28 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H). (没有观察到四个可交换的质子).
333	MS *m/z* 428.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30 − 7.29 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 − 6.97 (m, 1H). 6.53 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.24 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34 − 2.29 (m, 1H), 2.24 − 2.09 (m, 3H), 2.06 − 1.99 (m, 1H), 1.76 − 1.68 (m, 1H) (没有观察到三个可交换的质子).
375	MS *m/z* 470.0, 472.0, 474.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d4) δ: 7.33 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.46-3.62 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33-2.43 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 1H), 1.48-1.65 (m, 3H). (没有观察到四个可交换的质子).

[0772] 实施例11

[0773] 化合物139的制备

[0774]



[0775] 步骤1:反式-(3-溴-5-氯-2-((3S,4R)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0776] 将N-(3-溴-5-氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯

(1.38 g,3.0mmol)和3,7-二氧杂双环[4.1.0]庚烷(901mg,9.0mmol)在THF(20mL,246mmol,100质量%)中的溶液在-78℃下在氩气下冷却,随后滴加LDA在THF/己烷中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌1小时,移去冷却浴并在室温下再搅拌1小时,用NH_4Cl(水溶液)猝灭并搅拌0.5小时,用乙酸乙酯萃取并干燥。将所得产物在硅胶柱上纯化,用乙酸乙酯的己烷溶液(0～50%)洗脱,得到(3-溴-5-氯-2-(3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(824mg,49%产率)。MS m/z 559.9$[M+H]^+$,^1H NMR(氯仿-d)δ:7.25(dd,J＝5.0,1.0Hz,1H),7.09(s,1H),6.89(dd,J＝5.0,3.5Hz,1H),6.80(d,J＝3.3Hz,1H),4.97-5.08(m,2H),4.09-4.20(m,2H),3.99-4.07(m,1H),3.84-3.95(m,1H),3.44-3.60(m,1H),3.25-3.37(m,1H),2.00-2.04(m,1H),1.81-1.96(m,1H),1.41-1.58(m,9H)。

[0777] 步骤2:N-[3-溴-5-氯-2-(3-氧代四氢吡喃-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0778] 在0℃下,向(3-溴-5-氯-2-(3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(824mg,1.47mmol)溶液,加入戴斯-马丁氧化剂(965mg,2.20mmol)。添加后移除冷却浴,并将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。LC-MS显示实现了完全转化。将所得产物用二氯甲烷稀释,用硫代硫酸钠、Na_2CO_3(水溶液)洗涤,干燥并过滤除去干燥剂。将滤液蒸发至干燥,色谱分离(乙酸乙酯的己烷溶液,0～60%)残余物,得到N-[3-溴-5-氯-2-(3-氧代四氢吡喃-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(799mg,97%产率)。MS m/z 558.7$[M+H]^+$。

[0779] 步骤3:反式-2(-3-氨基四氢吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;2,2,2-三氟乙酸

[0780] 将N-[3-溴-5-氯-2-(3-氧代四氢吡喃-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.72mmol)和乙酸铵(553mg,7.17mmol)在甲醇(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟,然后加入$NaBH_3CN$(47mg,0.72mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,用乙酸乙酯和水稀释并分离。水层用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物,干燥并浓缩。色谱(乙酸乙酯的己烷溶液,0～100%)分离残余物,得到N-[2-[(3R,4S)-3-氨基四氢吡喃-4-基]-3-溴-5-氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯。将其溶解在二氯甲烷(2mL)中,在室温下用三氟乙酸(2mL)处理1.5小时并蒸发。在制备型C18柱(Sunfire C18)上纯化残余物,用0.1%TFA修饰的乙腈水溶液(0～100%)洗脱,得到反式-2-(3-氨基四氢吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;2,2,2-三氟乙酸(75mg,18%产率)。MS m/z 460.0$[M+H]^+$,^1H NMR(甲醇-d_4)δ7.27-7.34(m,1H),7.05-7.12(m,1H),6.95-7.02(m,1H),6.60-6.68(m,1H),4.76-4.81(m,2H),4.18-4.26(m,1H),4.06-4.15(m,1H),3.68-3.79(m,1H),3.55-3.67(m,2H),3.47-3.55(m,1H),2.04-2.16(m,2H).三氟乙酸盐,(没有观察到四个可交换的质子)。

[0781] 根据实施例11的程序,通过替换合适的原料、试剂和反应条件,再需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0782]

化合物	光谱数据
140	MS m/z 460.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.27-7.34 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.75-4.81 (m, 2H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.55-3.67 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 2H). 三氟乙酸盐, (没有观察到三个可交换的质子)
238	MS m/z 444.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.47 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.34-6.42 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.49-3.79 (m, 4H), 2.07-2.17 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
245	MS m/z 491.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.44 (s, 1H), 6.37 – 6.30 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.45 (td, J = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 3.18 (td, J = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0783]

化合物	光谱数据
272	MS m/z 414.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30-7.37 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.52-3.76 (m, 4H), 2.09-2.17 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
275	MS m/z 506.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.35 (s, 1H, 甲酸), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.18 (dd, J = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.70 – 3.49 (m, 3H), 3.44 (dd, J = 12.3, 8.6 Hz, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
314	MS m/z 398.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d4) δ: 7.47 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.32-6.41 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.23 (dd, J=10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 3.47-3.76 (m, 4H), 2.07-2.18 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
315	MS m/z 414.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30-7.37 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.52-3.76 (m, 4H), 2.09-2.17 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
316	MS m/z 444.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.47 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.34-6.42 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.20-4.27 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.49-3.79 (m, 4H), 2.07-2.17 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
319	MS m/z 398.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.47 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.32-6.41 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.23 (dd, J=10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 3.47-3.76 (m, 4H), 2.07-2.18 (m, 2H)., (没有观察到三个可交换的质子)
328	MS m/z 454.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.38 (s, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.20-4.29 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.58-3.69 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
339	MS m/z 445.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.43 (s, 1H), 6.37 – 6.32 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.03 (td, J = 11.9, 4.3 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.42 (td, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.07 (td, J = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
347	MS m/z 461.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.07 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.84 - 4.69 (m, 2H), 3.90 – 3.75 (m, 2H), 3.34 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.13 (td, J = 11.2, 3.9 Hz, 1H), 3.00 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.76 (td, J = 10.1, 4.5 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.65 – 1.50 (m, 1H). (没有观察到两个可交换的质子).

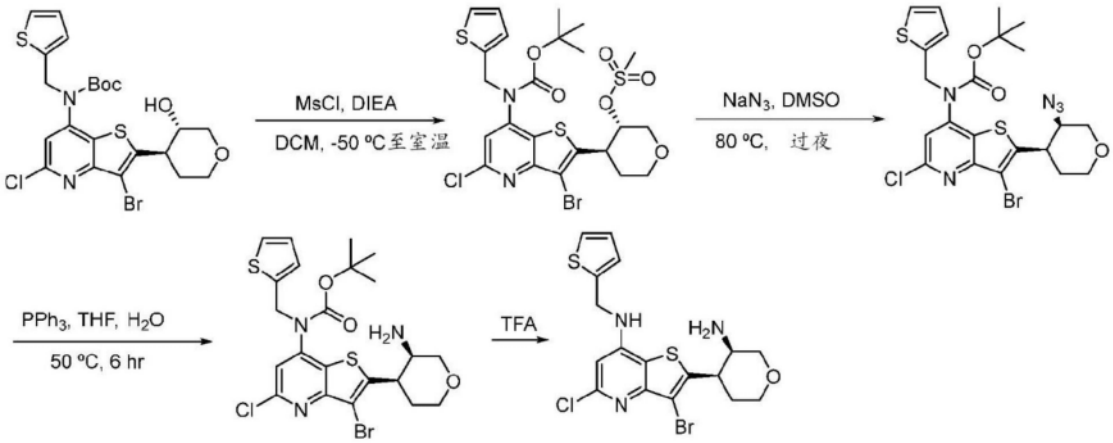
[0784]

化合物	光谱数据
354	MS m/z 399.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.05 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 0.2 H, 甲酸), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 2H), 4.00 – 3.84 (m, 2H), 3.50 – 3.35 (m, 1H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 3.07 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.79 (td, J = 10.1, 4.5 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 1H).
381	MS m/z 454.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.38 (s, 5H), 6.49 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.20-4.29 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.58-3.69 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
388	MS m/z 408.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.38 (s, 4H), 7.27-7.32 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.49-3.77 (m, 4H), 2.09-2.17 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子)
410	MS m/z 398.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.47 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.32-6.41 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.23 (dd, J=10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.12 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 3.47-3.76 (m, 4H), 2.07-2.18 (m, 2H)., (没有观察到三个可交换的质子)

[0785] 实施例12

[0786] 化合物146的制备

[0787]



[0788] 步骤1:反式-4-(3-溴-7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-3-基甲磺酸酯

[0789] 在-50℃下,向实施例11中制备的N-[3-溴-5-氯-2-(3-羟基四氢吡喃-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(162mg,0.29mmol),N,N-二异丙胺(101μL,0.58mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液,加入甲磺酰氯(27μL,0.35mmol)并搅拌0.5小时,然后升温至室温并再搅拌0.5小时。LC/MS显示实现了完全的转化。用$NaHCO_3$(水溶液)猝灭反应,并将有机物分离和干燥,蒸发至干燥,直接使用。MS m/z 639.1$[M+H]^+$。

[0790] 步骤2:顺式-N-[2-(3-叠氮基四氢吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0791] 将步骤1中制备的物质用叠氮化钠(188mg,2.90mmol)的DMSO(1.0mL)溶液在80℃处理过夜,冷却,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,并过滤。除去溶剂,

色谱分离(乙酸乙酯的己烷溶液,0～70%)残余物,得到N-[2-(3-叠氮基四氢吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(24mg,14%产率)。MS m/z 585.5[M+H]$^+$。

[0792] 步骤3:顺式-(2-((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

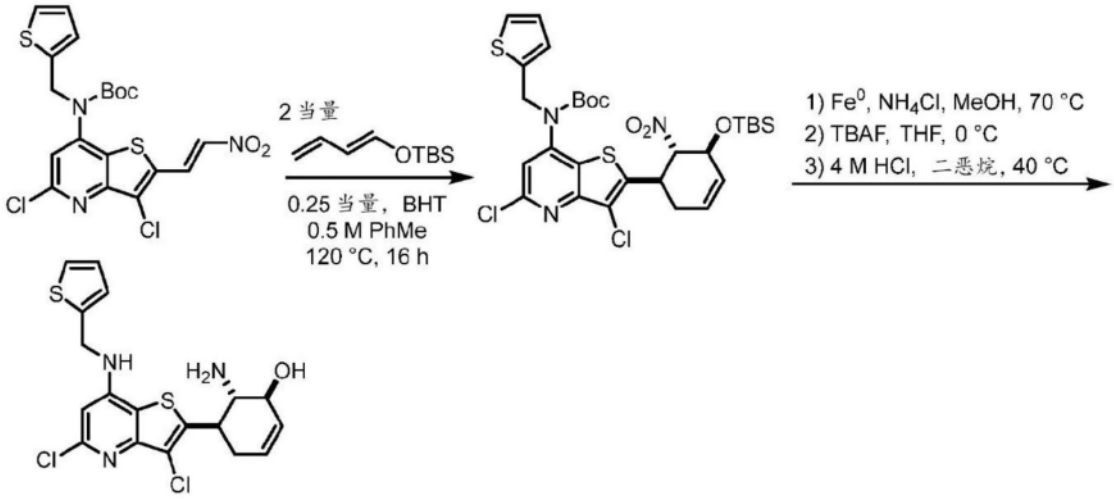
[0793] 向顺式-N-[2-(3-叠氮基四氢吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(24mg,0.041mmol)在四氢呋喃(1mL,12.3mmol,100质量%)和水(0.25mL,14mmol)中的溶液,加入三苯基膦(12mg,0.045mmol)。将混合物在50℃搅拌6小时并蒸发。粗残余物无需进一步纯化即可使用。MS m/z 559.6[M+H]$^+$。

[0794] 步骤4:2-(3-氨基四氢吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;甲酸

[0795] 将上述物质在室温下用二氯甲烷(0.5mL)和三氟乙酸(1mL)处理3小时,蒸发至干燥。残余物在Sunfire柱上使用0.1%甲酸修饰的乙腈/H_2O(0～100%)纯化,得到2-(3-氨基四氢吡喃-4-基)-3-溴-5-氯-N-(2-噻吩基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺;白色粉末形式的甲酸(14mg,62%产率,2步)。MS m/z 459.7[M+H]$^+$,^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ8.19-8.43(m,1H),7.30(d,J=5.0Hz,1H),7.05-7.13(m,1H),6.94-7.03(m,1H),6.61(s,1H),4.77(s,2H),4.13-4.23(m,1H),3.97-4.13(m,2H),3.85-3.97(m,2H),3.64-3.79(m,1H),2.41-2.58(m,1H),1.92-2.08(m,1H).甲酸盐,(没有观察到四个可交换的质子)。

[0796] 实施例13

[0797] 化合物127的制备

[0798] 

[0799] 步骤1:(2-((1R/S,5S/R,6S/R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-硝基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0800] 向(E)-(3,5-二氯-2-(2-硝基乙烯基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.04g,2.15mmol,1.0当量)的甲苯(4.3mL)溶液中加入丁基羟基甲苯(BHT,118mg,0.53mmol,0.25当量),然后加入(E)-(丁-1,3-二亚乙基三胺-1-基氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(792mg,4.3mmol,2.0当量)。混合物小心地用氮气吹扫,并在搅拌前密封,避光,在120℃下保持24小时。将粗反应混合物通过短硅胶柱用乙酸乙酯和己烷(5-30%梯度)粗纯化,得到(2-((1R/S,5S/R,6S/R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-硝基环己-3-

烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯:(2-((1R/S,5R/S,6S/R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-硝基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯:(2-((1S/R,2S/R,6R/S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-硝基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯的2:2:1混合物。在用0.1%甲酸改性的乙腈水溶液(30至100%梯度)进行C18色谱分离后,从其中分离出所需的位置异构体和非对映异构体(2-((1R/S,5S/R,6S/R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-硝基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(370mg)。MS m/z 692.1[M+Na]$^{+1}$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:7.21(dd,J=5.2,1.3Hz,1H),7.08(s,1H),6.86(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.77(d,J=3.5Hz,1H),5.83-5.73(m,1H),5.65(d,J=10.3Hz,1H),5.08-4.82(m,4H),4.20(td,J=11.3,6.0Hz,1H),2.64-2.42(m,2H),1.43(s,9H),0.85(s,9H),0.08(s,3H),0.00(s,3H)。

[0801] 步骤2:(1S/R,5R/S,6S/R)-6-氨基-5-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇

[0802] 向(3-氯-2-((1R/S,5S/R,6S/R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-硝基环己-3-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(94mg,0.14mmol,1.0当量)的甲醇(1.4mL)溶液,加入铁粉(78mg,1.4mmol,10当量)和氯化铵(374mg,7.0mmol,50当量),将所得悬浮液在70℃下搅拌16小时。将悬浮液用碳酸氢钠水溶液中和,用硅藻土过滤,硅藻土用乙酸乙酯洗涤。所得双层用乙酸乙酯萃取,合并的萃取液用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层用$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物(87mg),无需进一步纯化即可使用。将残余物溶解在冷却至0℃的THF(1.1mL)中,并滴加四丁基氟化铵(1.0M,0.14mL)溶液。将混合物在0℃下再搅拌20分钟,然后用碳酸氢钠水溶液猝灭并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物,用$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物(48mg),无需进一步纯化即可使用。将残余物溶解在4M盐酸的二恶烷溶液(1mL)中,并将溶液加热至40℃保持40分钟。此时将反应混合物真空浓缩并通过C18色谱用0.1%甲酸修饰的乙腈水溶液(30%至100%梯度)纯化,得到(1S/R,5R/S,6S/R)-6-氨基-5-(3,5-二氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-2-烯-1-醇(30mg,50%产率)。MS m/z 425.9[M+H]$^{+1}$HNMR(甲醇-d4)δ:7.21(d,J=5.1Hz,1H),6.98(s,1H),6.88(t,J=4.2Hz,1H),6.51(s,1H),5.71(d,J=11.0Hz,1H),5.62(d,J=10.5Hz,1H),4.66(s,2H),4.07(d,J=8.2Hz,1H),3.54(q,J=9.5Hz,1H),3.12(t,J=10.1Hz,1H),2.40(s,2H)(没有观察到四个可交换的质子).

[0803] 根据实施例13的程序,通过替换适当的原料、试剂、反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0804]

化合物	光谱数据
144	MS m/z 456.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.32 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.83 – 5.72 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.50 (dd, J = 10.1, 5.6 Hz, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 2.59 – 2.47 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0805]

化合物	光谱数据
153	MS m/z 471.9 [M+H]+; ^{1}H NMR (丙酮-d6) δ: 8.13 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.87 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 2.52 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.29 (m, 1H). 甲酸盐, (没有观察到四个可交换的质子).
168	MS m/z 441.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.43 (s, 1H), 6.37 – 6.31 (m, 2H), 5.81 - 5.73 (m, 2H), 4.75 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.58 - 2.36 (m, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
169	MS m/z 394.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.46-7.42 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.37-6.30 (m, 2H), 5.92-5.86 (m, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.80-3.71 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 3H), 2.42-2.30 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
170	MS m/z 395.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.40-7.30 (m, 1H), 6.30-6.20 (m, 2H), 5.60-5.58 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.46 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.51 – 2.30 (m, 3H), 2.19-1.98 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
171	MS *m/z* 380.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.46 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
172	MS m/z 487.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.42 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.34 (dt, J = 6.0, 2.9 Hz, 2H), 5.82 – 5.69 (m, 2H), 4.79 – 4.70 (m, 2H), 3.52 (td, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.56 – 2.44 (m, 2H), 2.34 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
176	MS m/z 502.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.78 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.50 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.05 (dd, J = 20.6, 17.8 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
178	MS m/z 411.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.88 - 5.61 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 1H), 2.61 - 2.35 (m, 3H), 2.20 - 2.00 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
180	MS *m/z* 400.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.35 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.29 – 6.23 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (s, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
182	MS m/z 502.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 5.83 – 5.70 (m, 2H), 4.99 – 4.87 (m, 2H), 3.58 – 3.44 (m, 1H), 3.35 – 3.31 (m, 1H),2.61 – 2.42 (m, 2H), 2.39 – 2.25 (m, 1H), 2.16 – 2.02 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0806]

化合物	光谱数据
183	MS *m/z* 446.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.33 (s, 1H), 6.25 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
184	MS m/z 374.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.37 – 6.29 (m, 2H), 5.77 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.39 (ddd, J = 23.3, 21.7, 17.4 Hz, 2H), 2.58 – 2.40 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
185	MS *m/z* 408.1 $[M-H]^-$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.29 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.67 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 3H), 2.39 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H). 甲酸盐, (没有观察到三个可交换的质子).
186	MS m/z 456.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.32 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.83 – 5.72 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.50 (dd, J = 10.1, 5.6 Hz, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 2.59 – 2.47 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
187	MS *m/z* 381.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.32 (s, 1H), 6.24 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
188	MS m/z 486.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.37 – 6.29 (m, 2H), 5.79 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.59 (ddd, J = 20.7, 12.0, 5.7 Hz, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.21 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
190	MS m/z 496.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.26 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.56 (td, J = 9.8, 5.5 Hz, 1H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 2.49 (dd, J = 44.5, 10.3 Hz, 3H), 2.18 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
191	MS m/z 456.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.27 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.92 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.55 – 3.47 (m, 1H), 3.28 – 3.23 (m, 1H), 2.48 (dd, J = 34.9, 18.3 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
193	MS m/z 375.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.42 (s, 1H), 6.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.75-4.69 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
194	MS m/z 450.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.26 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.52 (td, J = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.58 – 2.36 (m, 3H), 2.12 (dd, J = 15.7, 10.5 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
195	MS *m/z* 400.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.35 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.29 – 6.23 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (s, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0807]

化合物	光谱数据
196	MS m/z 410.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.30 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.91 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 2.35 (d, J = 15.3 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
198	MS m/z 450.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.49 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.53 (td, J = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.49 (dt, J = 26.4, 12.4 Hz, 3H), 2.20 – 2.05 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
200	MS *m/z* 446.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.25 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H). 甲酸盐, (没有观察到三个可交换的质子).
202	MS m/z 458.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.61 (s, 1H), 5.80-5.70 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.37 – 3.34 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
203	MS m/z 405.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.51 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.83 – 5.74 (m, 2H), 4.68 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.53 (td, J = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 9.7, 5.4 Hz, 1H), 2.59 – 2.39 (m, 3H), 2.22 – 2.08 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
205	MS *m/z* 396.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.57 (s, 1H), 7.31 (dt, *J* = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5.1, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 2.40 (s, 3H). 甲酸盐, (没有观察到三个可交换的质子).
206	MS m/z 440.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.38 – 6.32 (m, 2H), 5.90 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
207	MS m/z 403.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.27 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.50 (td, J = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 27.9, 13.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
209	MS m/z 502.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.78 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.50 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 2.52 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.05 (dd, J = 20.6, 17.8 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0808]

化合物	光谱数据
212	MS *m/z* 380.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.46 (dd, *J* = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
214	MS m/z 406.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.55-8.46 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 5.90 – 5.73 (m, 2H), 4.84-4.80(m, 2H), 3.70 – 3.45 (m, 2H), 2.61 – 2.50 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 1H), 1.95-1.93 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
217	MS m/z 455.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.40 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (d,J, J = 4.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
219	MS m/z 458.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 5.78 – 5.75 (m, 2H), 4.30 - 4.26 (m, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.58 – 2.46 (m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.81 - 1.78 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
220	MS *m/z* 387.9 $[M-H]^-$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 5.7, 3.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.78 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (td, *J* = 9.9, 5.3 Hz, 1H), 2.60 – 2.40 (m, 3H), 2.20 – 2.10 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
221	MS *m/z* 410.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.45 (s, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.75-3.45 (m, 1H), 3.25-3.09 (m, 1H), 2.86 – 2.41 (m, 1H), 2.24 – 1.96 (m, 2H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
222	MS m/z 390.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.33 – 7.23 (m, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.83 – 5.66 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.20 – 3.11 (m, 1H), 2.55 – 2.27 (m, 6H), 2.15 – 2.02 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
223	MS m/z 392.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.72 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.88-5.73 (m, 2H), 5.1-4.98 (m, 2H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29-2.16 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
228	MS *m/z* 474.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 1H), 3.26 – 3.12 (m, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.60 (q, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.37 – 1.23 (m, 1H). 三氟乙酸盐, (没有观察到五个可交换的质子).
229	MS *m/z* 497.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30 (ddd, J = 28.3, 18.3, 7.3 Hz, 5H), 5.75 (s, 2H), 4.81 – 4.71 (m, 2H), 3.52 (td, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.51 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 2.09 (dd, J = 19.4, 9.1 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0809]

化合物	光谱数据
230	MS m/z 411.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.09 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 3.58 – 3.43 (m, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 1H), 2.49 (ddd, J = 36.9, 20.8, 7.0 Hz, 3H), 2.23 – 1.98 (m, 1H), 1.82 (t, J = 2.4 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
233	MS *m/z* 422.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.46 – 7.43 (m, 1H), 6.65 – 6.60 (m, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.51 – 3.38 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 2.40 – 2.02 (m, 5H), 1.69 (s, 7H). (没有观察到三个可交换的质子).
234	MS m/z 386.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.57 - 8.36 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 5.83 – 5.67 (m, 2H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 3.52 - 3.35 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 4H), 2.22 - 2.07 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
236	MS m/z 424.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.56-8.52 (m, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 1H), 5.79-5.66 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
239	MS m/z 424.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.51 - 8.42 (m, 1H), 8.39 - 8.27 (m, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.93 - 5.66 (m, 2H), 4.82 - 4.67 (m, 2H), 3.60 -3.45 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.67 – 2.33 (m, 3H), 2.25 - 2.04 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
240	MS m/z 411.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.27 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 5.78 – 5.71 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.48 (td, J = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.22 (td, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 2.53 – 2.33 (m, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
241	MS m/z 451.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.60 - 7.00 (m, 5H), 5.75 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.81 – 4.72 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.55 – 2.32 (m, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
247	MS m/z 390.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.38 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 2.46 (dd, J = 31.9, 15.5 Hz, 3H), 2.34 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
249	MS *m/z* 440.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 6.63 (s, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 2H), 3.58 – 3.42 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.42 – 2.00 (m, 4H), 1.79 (t, J = 2.3 Hz, 3H), 1.73 – 1.64 (m, 6H). (没有观察到三个可交换的质子).
250	MS m/z 366.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 – 5.71 (m, 2H), 4.07 (dd, J = 4.5, 2.2 Hz, 2H), 3.46 (td, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.22 (td, J = 9.7, 5.3 Hz, 1H), 2.58 – 2.33 (m, 3H), 2.18 – 2.04 (m, 1H), 1.79 (t, J = 2.3 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0810]

化合物	光谱数据
253	MS m/z 404.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.43-8.40 (m, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 7.47-8.42 (m, 1H), 5.77-5.73 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 4H), 2.14 – 2.04 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
256	MS m/z 456.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.32 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.83 – 5.72 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.50 (dd, J = 10.1, 5.6 Hz, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 1H), 2.59 – 2.47 (m, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
258	MS m/z 383.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.25 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.23 – 3.09 (m, 1H), 2.56 – 2.30 (m, 6H), 2.11 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
261	MS *m/z* 396.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.20 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
263	MS m/z 405.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 5.76 - 5.73 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.14 - 2.04m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
268	MS m/z 391.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.25 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 4.92 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.30 – 3.26 (m, 1H), 3.13 (td, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 10.0, 6.3 Hz, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 4H), 2.13 – 2.02 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
276	MS m/z 520.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.99 (t, J = 57.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.38 – 6.32 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.48 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.41 – 1.19 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
278	MS *m/z* 390.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 6.45 – 6.42 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
287	MS m/z 468.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.33 (dt, J = 13.3, 6.9 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 12.9, 5.7 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.50 (td, J = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 2.59 – 2.35 (m, 3H), 2.18 – 2.01 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
292	MS *m/z* 390.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 6.45 – 6.42 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0811]

化合物	光谱数据
294	MS *m/z* 469.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.31 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 9.9, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 5.57 (dq, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.55 (td, *J* = 10.8, 5.8 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 10.8, 8.9 Hz, 1H), 2.52 – 2.30 (m, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
297	MS *m/z* 381.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.32 (s, 1H), 6.24 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
298	MS *m/z* 427.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.67 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.18 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.60 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H). (没有观察到四个可交换的质子).
299	MS m/z 394.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.46-7.43 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.38 – 6.35 (m, 1H), 6.34-6.31 (m, 1H), 5.79-5.72 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.55-2.36 (m, 3H), 2.16-2.05 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
300	MS m/z 412.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.54 (s, 0.6H, 甲酸), 6.51 (s, 1H), 5.88 – 5.65 (m, 3H), 5.61 – 5.50 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 2.63 – 2.41 (m, 3H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 1.72 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
302	MS m/z 368.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.54 (s, 0.5H, 甲酸), 6.52 (s, 1H), 5.90 – 5.69 (m, 3H), 5.61 – 5.50 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.59 (ddd, *J* = 9.8, 9.8, 5.7 Hz, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 2.62 – 2.42 (m, 3H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
306	MS m/z 346.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.61 (s, 1H), 5.82-5.69 (m, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 1Hii),3.21 – 3.12 (m, 1H), 2.55 – 2.24 (m, 6H), 2.19 – 2.03 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
310	MS m/z 440.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.45 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.38 – 6.35 (m, 1H), 6.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.49 (dt, J = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
322	MS *m/z* 392.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.29 – 7.20 (m, 4H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 6.32 (dd, *J* = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 3.59 – 3.45 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0812]

化合物	光谱数据
323	MS m/z 487.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.42 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.34 (dt, J = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 5.79 – 5.71 (m, 2H), 4.79 – 4.69 (m, 2H), 3.52 (td, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.56 – 2.45 (m, 2H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
325	MS m/z 535.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.89 (t, J = 58.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.33 (dd, J = 45.7, 18.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
326	MS m/z 385.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.81 – 4.70 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 2.52 (d, J = 20.1 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 27.5 Hz, 4H), 2.18 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
327	MS m/z 486.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.44 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.37 – 6.29 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 18.3 Hz, 2H), 2.41 – 2.29 (m, 1H), 2.15 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
329	MS *m/z* 472.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.32 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.96 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.94 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.5, 7.8 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H). 三氟乙酸盐, (没有观察到五个可交换的质子).
332	MS m/z 438.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.54 (s, 0.6H, 甲酸), 6.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.92 – 5.72 (m, 2H), 5.58 (dd, *J* = 5.5, 3.4 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.08 – 3.98 (m, 2H), 3.71 – 3.57 (m, 1H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 2.75 – 2.45 (m, 1H), 2.40 – 2.15 (m, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
340	MS m/z 413.6 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.83 - 5.65 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.59 – 2.31 (m, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
341	MS m/z 402.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.32 (dt, J = 13.2, 6.9 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.49 – 3.32 (m, 1H), 3.23 – 2.91 (m, 1H), 2.64 – 2.33 (m, 6H), 2.17 – 1.99 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
345	MS m/z 496.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.25 (ddd, J = 8.5, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.51 (td, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 9.7, 5.4 Hz, 1H), 2.58 – 2.29 (m, 3H), 2.16 – 2.04 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0813]

化合物	光谱数据
348	MS m/z 530.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.00 (t, J = 57.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.52 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.19 – 1.99 (m, 1H), 1.28 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
352	MS m/z 529.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.00 (t, J = 57.9 Hz, 1H), 7.34 (dq, J = 28.4, 7.2 Hz, 5H), 6.54 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.44 (dd, J = 49.9, 15.4 Hz, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
355	MS *m/z* 474.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.32 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.59 – 3.35 (m, 2H), 2.18 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.70 – 1.48 (m, 3H).三氟乙酸盐, (没有观察到五个可交换的质子).
358	MS m/z 408.4$[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.89 (t, J = 58.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.38 – 6.31 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 1H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 2.47 (dt, J = 35.2, 18.3 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11 – 1.99 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
362	MS m/z 502.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.27 (d,J, J = 4.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.94 (q, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 5.82 – 5.70 (m, 2H), 5.00 – 4.86 (m, 2H), 3.59 – 3.43 (m, 1H), 3.38 – 3.32 (m, 1H), 2.59 – 2.43 (m, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 1H), 2.18 – 1.99 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
365	MS m/z 502.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H),6.55 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.50 (td, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 3.37 – 3.32 (m, 1H), 2.51 (d, J =17.5 Hz, 2H), 2.36 (dd, J = 14.2, 10.4 Hz, 1H), 2.15 – 2.03 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
366	MS m/z 430.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.58 (s, 0.4H, 甲酸), 6.52 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 2.70 – 2.50 (m, 3H), 2.35 – 2.22 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
367	MS m/z 390.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.33 – 7.23 (m, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 7.00 – 6.91 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.83 – 5.66 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.20 – 3.11 (m, 1H), 2.55 – 2.27 (m, 6H), 2.15 – 2.02 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
369	MS *m/z* 400.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.35 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.29 – 6.23 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (s, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
372	MS *m/z* 446.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.33 (s, 1H), 6.25 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0814]

化合物	光谱数据
373	MS m/z 450.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.49 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.52 (tt, J = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.64 – 2.35 (m, 3H), 2.12 (dd, J = 16.1, 10.8 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
374	MS *m/z* 407.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.31 (dd, *J* = 5.3, 1.1 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.74 – 3.61 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.59 (q, *J* = 12.8 Hz, 2H). 三氟乙酸盐, (没有观察到四个可交换的质子).
376	MS m/z 424.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.53 - 8.40 (m, 1H), 8.39 - 8.26 (m, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.85 - 5.67 (m, 2H), 4.80 - 4.64 (m, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.63 – 2.29 (m, 3H), 2.25 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
377	MS *m/z* $[M+H]^+$ 425.9; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 2.51 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 17.7, 9.5 Hz, 1H). (没有观察到四个可交换的质子).
378	MS m/z 348.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 6.50 (s, 1H), 5.94 – 5.85 (m, 1H), 5.81 – 5.69 (m, 2H), 5.60 – 5.52 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.70 – 3.56 (m, 2H), 2.70 – 2.50 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
379	MS m/z 520.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.99 (t, J = 57.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.38 – 6.32 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.48 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.41 – 1.19 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
380	MS m/z 410.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.82 - 5.70 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.62 - 3.42 (m, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 1H), 2.60 - 2.35 (m, 3H), 2.20 - 2.00 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
382	MS m/z 374.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.34 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 19.8 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 32.2, 16.5 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.17 – 2.05 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
385	MS m/z 454.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 1H), 5.81 (d, J = 22.5 Hz, 2H), 4.93 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.72 – 3.56 (m, 2H), 2.56 (d, J = 15.9 Hz, 3H), 2.27 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0815]

化合物	光谱数据
386	MS m/z 458.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.61 (s, 1H), 5.80-5.70 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.37 – 3.34 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
396	MS m/z 441.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.43 (s, 1H), 6.37 – 6.31 (m, 2H), 5.81 - 5.73 (m, 2H), 4.75 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.58 - 2.36 (m, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
397	MS m/z 411.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.27 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 5.78 – 5.71 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.48 (td, J = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.22 (td, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 2.53 – 2.33 (m, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
399	MS m/z 418.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.90 (t, J = 58.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 5.81 – 5.66 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.61 – 3.42 (m, 1H), 3.23 – 3.09 (m, 1H), 2.60 – 2.44 (m, 2H), 2.39 (dd, J = 17.0, 5.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.13 – 1.97 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
402	MS *m/z* 469.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.32 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.81 – 5.73 (m, 1H), 5.67 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.57 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.20 (t, *J* = 13.9 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
403	MS m/z 448.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.41 – 7.31 (m, 4H), 7.27 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.54 (dt, J = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.61 – 2.37 (m, 3H), 2.17 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
404	MS m/z 403.8 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.27 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.48 (td, J = 10.1, 5.6 Hz, 1H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.57 – 2.32 (m, 3H), 2.10 (dd, J = 14.4, 9.6 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
411	MS m/z 468.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.33 (dt, J = 20.5, 6.7 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 12.6, 6.0 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.85 – 3.36 (m, 2H), 2.62 – 2.38 (m, 3H), 2.12 (dd, J = 15.4, 10.4 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
413	MS *m/z* 375.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.42 (s, 1H), 6.36 – 6.30 (m, 2H), 5.82-5.72 (m, 2H), 4.77-4.71m, 2H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.224-2.14 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0816]

化合物	光谱数据
414	MS m/z 497.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.30 (ddd, J = 28.1, 18.2, 7.2 Hz, 5H), 5.75 (s, 2H), 4.80 – 4.71 (m, 2H), 3.51 (td, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 2H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.09 (dd, J = 18.8, 9.3 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
415	MS m/z 496.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.56 – 2.35 (m, 3H), 2.11 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
417	MS m/z 437.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.97 (t, J = 58.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 5H), 6.53 (s, 1H), 5.76 – 5.71 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.92 – 3.75 (m, 1H), 3.24 (td, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 2.84 – 2.67 (m, 1H), 2.57 – 2.31 (m, 2H), 2.06 (dd, J = 15.3, 10.3 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
419	MS m/z 390.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.39 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.75 – 2.52 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.37 – 2.29 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
420	MS m/z 437.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.97 (t, J = 58.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 5H), 6.54 (s, 1H), 5.76 – 5.72 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 3.24 (td, J = 11.3, 5.5 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.55 – 2.30 (m, 2H), 2.06 (dd, J = 15.2, 10.2 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
424	MS m/z 530.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.00 (t, J = 57.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.47 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.03 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 19.4 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
427	MS m/z 535.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.01 (t, J = 58.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.44 (dd, J = 46.7, 18.8 Hz, 2H), 2.06 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
429	MS m/z 411.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 6.63 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.06 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.49 (td, J = 10.2, 5.2 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 14.8, 9.4 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 37.6, 10.1 Hz, 3H), 2.24 – 2.00 (m, 1H), 1.79 (t, J = 2.3 Hz, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
431	MS *m/z* 408.1 $[M-H]^-$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.29 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.67 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 3H), 2.39 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H). 甲酸盐, (没有观察到三个可交换的质子).

[0817]

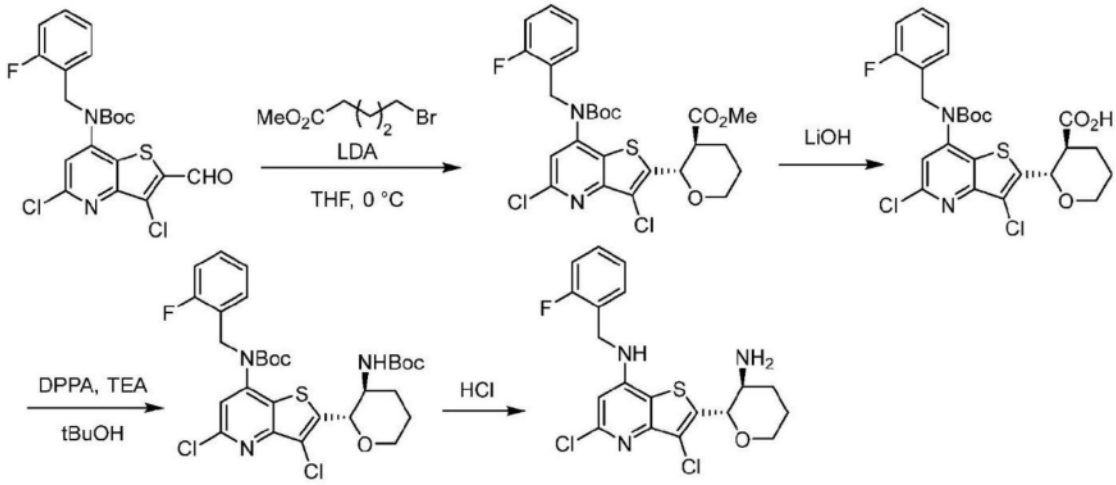
化合物	光谱数据
433	MS m/z 405.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.25 m, 1H), 2.44 (m, 3H), 2.09 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
434	MS m/z 451.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.30 (ddd, J = 28.1, 18.1, 7.4 Hz, 5H), 5.77 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 4.82 – 4.70 (m, 2H), 3.55 – 3.44 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 2.59 – 2.29 (m, 3H), 2.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
435	MS m/z 404.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.43-8.40 (m, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 5.77-5.72 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.39 – 2.30 (m, 4H), 2.14 – 2.01 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
436	MS m/z 386.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.57 - 8.36 (m, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 5.83 – 5.67 (m, 2H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 3.52 - 3.35 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 2H), 2.45 – 2.30 (m, 4H), 2.22 - 2.07 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
437	MS m/z 395.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.40-7.30 (m, 1H), 6.30-6.20 (m, 2H), 5.60-5.58 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.46 (dd, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.51 – 2.30 (m, 3H), 2.19-1.98 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
438	MS *m/z* 440.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 6.63 (s, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 2H), 3.58 – 3.42 (m, 1H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.42 – 2.00 (m, 4H), 1.79 (t, J = 2.3 Hz, 3H), 1.73 – 1.64 (m, 6H). (没有观察到三个可交换的质子).
439	MS m/z 424.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.55-8.35 (m, 1H), 8.38-8.35 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 5.8-5.5(m, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.11 – 3.02 (m, 2H), 2.2.45-2.19 (m, 2H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
440	MS m/z 406.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.50-8.45(m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 5.85-5.70 (m, 2H), 4...84-4.78 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.59 – 2.35 (m, 3H), 2.16-2.02 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
441	MS m/z 392.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.72 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.87-5.73 (m, 2H), 5.1-5.02 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28-2.16 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
444	MS *m/z* 422.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.46 – 7.43 (m, 1H), 6.65 – 6.60 (m, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.51 – 3.38 (m, 1H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 2.40 – 2.02 (m, 5H), 1.69 (s, 7H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0818]

化合物	光谱数据
448	MS *m/z* 450.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 6.54 (s, 1H), 5.79 – 5.68 (m, 1H), 5.55 – 5.46 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 25.6, 11.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.15 – 1.98 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 4H), 1.77 – 1.69 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
449	MS *m/z* 381.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.32 (s, 1H), 6.24 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.39 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
450	MS *m/z* 422.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.48 (s, 1H), 6.74 – 6.60 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 2H), 5.87 –5.72 (m, 1H), 5.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.60 – 4.55 (m, 2H), 3.89 – 3.66 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.26 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H) (没有观察到三个可交换的质子).

[0819] 实施例14

[0820] 化合物24的制备

[0821] 

[0822] 步骤1:(2S,3S)-2-(7-((叔丁氧基羰基)(2-氟苄基)氨基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-3-羧酸甲酯

[0823] 向冷却至0℃的根据中间体1的程序制备的N-(3,5-二氯-2-甲酰基-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-N-[(2-氟苯基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.1mmol)和5-溴戊酸甲酯(0.2mL,1mmol)在THF(5mL)中的溶液,滴加二异丙基氨基锂(2.0M)在THF/庚烷/乙苯(1.2mL,2.4mmol,2.3当量)中的溶液。移开冰浴,将反应在室温下搅拌16小时。用NH_4Cl(饱和水溶液)猝灭反应。用EtOAc稀释反应混合物,用水和盐水洗涤。合并的有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱纯化粗残余物,用乙酸乙酯的己烷溶液(0-40%梯度)洗脱,得到淡黄色油状的(2S,3S)-2-[7-[叔丁氧基羰基-[(2-氟苯基)甲基]氨基]-3,5-二氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基]四氢吡喃-3-羧酸甲酯(167mg,27%产率)。MS m/z 568.8,570.7$[M+H]^+$;^{1}HNMR(氯仿-d)δ:7.21-7.36(m,2H),6.94-7.16(m,3H),5.16(d,J=10.1Hz,1H),4.93-5.08(m,2H),4.15-4.22(m,1H),3.63-3.77(m,1H),3.54(s,3H),2.77(ddd,J=12.0,10.1,3.8Hz,1H),2.15-2.29(m,1H),1.96-2.07(m,1H),1.79(br s,2H),1.43(s,9H)。

[0824] 步骤2:(2S,3S)-2-(7-((叔丁氧基羰基)(2-氟苄基)氨基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-

b]吡啶-2-基)四氢-2H-吡喃-3-羧酸

[0825] 将(2S,3S)-2-[7-[叔丁氧基羰基-[(2-氟苯基)甲基]氨基]-3,5-二氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基]四氢吡喃-3-羧酸甲酯(167mg,0.3mmol)、氢氧化锂水溶液(2.2mL,2.2mmol,1mol/L)和甲醇(5mL)的混合物在50℃下搅拌2小时,冷却至室温并浓缩。用DCM稀释,并用1M柠檬酸中和。分离有机相并浓缩,得到粗制的N-[3,5-二氯-2-[(2S)-四氢吡喃-2-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-[(2-氟苯基)甲基]氨基甲酸叔丁酯;二氧化碳(126mg,77%产率),其不经进一步纯化即可用于下一步。MS m/z 554.8,556.8[M+H]$^+$。

[0826] 步骤3:(2-((2S,3S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(2-氟苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0827] 将N-[3,5-二氯-2-[(2S)-四氢吡喃-2-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-[(2-氟苯基)甲基]氨基甲酸叔丁酯;二氧化碳(126mg,0.2mmol)、三乙胺(0.06mL,0.4mmol,2.0当量)、叠氮磷酸二苯酯(0.1mL,0.5mmol,2.0当量)和叔丁醇(2mL)的混合物在50℃加热1小时。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩。将粗残余物在硅胶上纯化,用乙酸乙酯的己烷溶液(0-40%)洗脱,得到N-[2-[(2S,3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)四氢吡喃-2-基]-3,5-二氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-[(2-氟苯基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(85mg,60%产率)。MS m/z 625.8,627.6[M+H]$^+$;^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.22-7.27(m,2H),6.96-7.12(m,3H),5.02(s,2H),4.75(d,J=9.6Hz,1H),4.49-4.61(m,1H),4.16-4.19(m,1H),3.66-3.79(m,1H),3.50-3.64(m,1H),2.22-2.33(m,1H),1.78-1.99(m,2H),1.61-1.69(m,1H),1.44(s,9H),1.18(s,9H)。

[0828] 步骤4:2-((2S,3S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-2-基)-3,5-二氯-N-(2-氟苄基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0829] 将N-[3,5-二氯-2-[外消旋-(2S,3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)四氢吡喃-2-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-[(2-氟苯基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(85mg,0.1mmol)和HCl(4M在二恶烷中)(2mL)的混合物在室温下搅拌2h。浓缩反应混合物,用Et_2O研制固体,过滤,得到3,5-二氯-N-[(2-氟苯基)甲基]-2-[外消旋-(2S,3S)-3-氨基四氢吡喃-2-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺盐酸盐(72mg,69%产率)。MS m/z 425.9[M+H]$^+$;^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ:7.33-7.50(m,2H),7.11-7.23(m,2H),6.78(s,1H),5.01(d,J=9.8Hz,1H),4.74(s,2H),4.09-4.23(m,1H),3.67-3.77(m,1H),3.41(td,J=10.4,4.1Hz,1H),2.28-2.41(m,1H),1.82-1.97(m,3H)(没有观察到四个可交换的质子)。

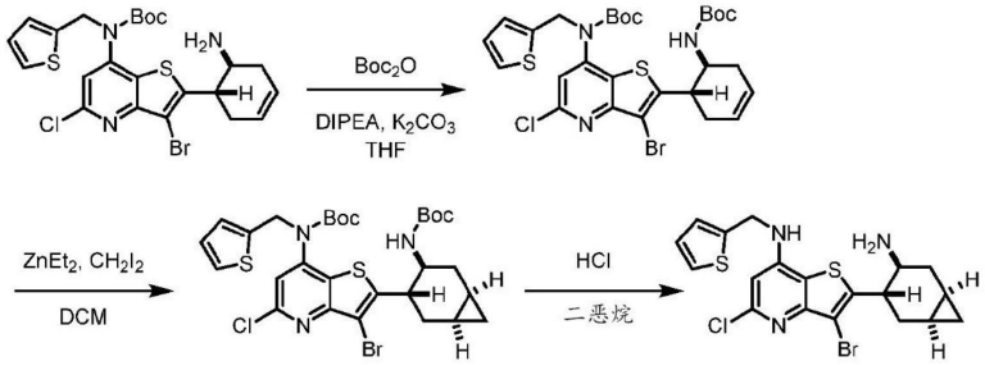
[0830] 根据实施例14的程序,通过替换适当的原料、试剂和反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0831]

化合物	光谱数据
25	MS m/z 378.0 [M+H]+; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d4) δ: 7.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.38 – 6.33 (m, 1H), 6.30 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 4.6 Hz, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 50.0 Hz, 2H), 1.55 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0832] 实施例15

[0833] 化合物290的制备

[0834] 

[0835] 步骤1:(3-溴-2-((1S/R,6S/R)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0836] 向(2-((1S/R,6S/R)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(201mg,0.36mmol)(根据实施例13使用中间体20制备)的THF(1.8mL)溶液,加入碳酸钾(100mg,0.73mmol,2.0当量)和二异丙基乙胺(0.127mL,0.73mmol,2.0当量)。搅拌该混合物,直到通过UPLCMS测定原料被消耗。将反应混合物在NH_4Cl(饱和水溶液)(15mL)和乙酸乙酯(15mL)之间分离。水层用EtOAc(15mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后在硅藻土上浓缩。粗残余物通过硅胶快速柱色谱纯化,用乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到白色固体的(3-溴-2-((1S/R,6S/R)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.31mmol,84%产率)。MS m/z 677.9$[M+Na]^+$。

[0837] 步骤2:(3-溴-2-((1S/R,3S/R,4S/R,6R/S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)双环[4.1.0]庚烷-3-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0838] 在0℃下,将二乙基锌溶液(1M在CH_2Cl中,0.46mL,0.46mmol)加入CH_2Cl_2(0.76mL)中,然后滴加二碘甲烷(0.055mL,0.69mmol)。0℃搅拌1小时后,加入(3-溴-2-((1S/R,6S/R)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.076mmol)的CH_2Cl_2(0.2mL)溶液,并在搅拌下使反应升温至25℃过夜。将所得混合物稀释在CH_2Cl_2中,用NH_4Cl(饱和水溶液)和盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后在硅藻土上浓缩。粗残余物通过硅胶快速柱色谱纯化,用乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到单一非对映异构体和白色固体的(3-溴-2-((1S/R,3S/R,4S/R,6R/S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)双环[4.1.0]庚烷-3-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(31mg,0.0.46mmol,61%产率)。MS m/z 691.9$[M+Na]^+$。

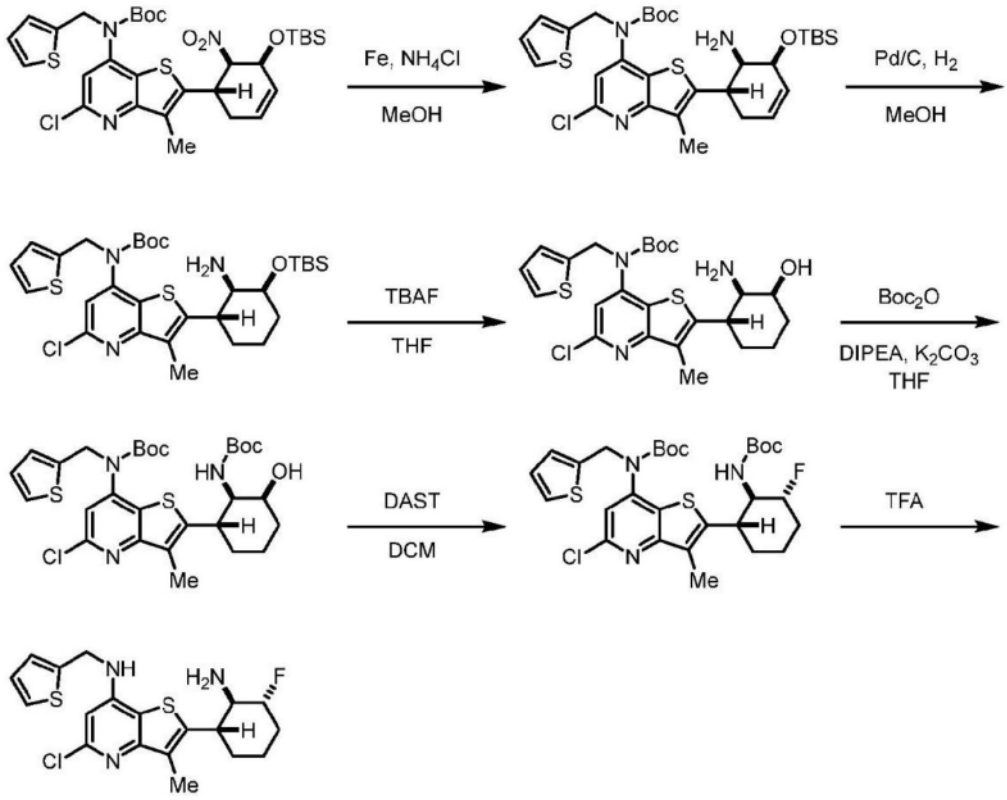
[0839] 步骤3:2-((1S/R,3S/R,4S/R,6R/S)-4-氨基双环[4.1.0]庚-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0840] 将(3-溴-2-((1S/R,3S/R,4S/R,6R/S)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)双环[4.1.0]庚烷-3-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(31mg,0.046mmol)在4M HCl的二恶烷(1mL)溶液中的溶液在30℃下搅拌30分钟。用1M NaOH碱化混合物,在乙酸乙酯和水之间分离,浓缩游离碱反应混合物,通过反相C18色谱在TFA改性的水和乙腈中纯化粗油,得到灰白色固体的2-((1S/R,3S/R,4S/R,6R/S)-4-氨基双环[4.1.0]庚烷-3-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(15mg,69%产率)。MS m/z$[M+H]^+$470.0;^1H NMR(甲醇-d4)δ:7.33(d,J=5.1Hz,1H),7.11(d,J=3.4Hz,1H),7.00

(dd,J＝5.1,3.6Hz,1H),6.66(s,1H),4.79(s,2H),3.50(td,J＝11.4,6.1Hz,1H),3.39-3.34(m,1H),2.73-2.62(m,1H),2.42-2.35(m,2H),1.70(t,J＝12.3Hz,1H),1.33-1.13(m,2H),0.88(td,J＝8.9,5.0Hz,1H),0.36(q,J＝5.3Hz,1H).三氟乙酸盐,(没有观察到四个可交换的质子)。

[0841] 实施例16

[0842] 化合物342的制备

[0843] 

[0844] 步骤1:(2-((1S/R,5S/R,6R/S)-6-氨基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0845] 向(2-((1S/R,5S/R,6R/S)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-6-硝基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(3g,4.6mmol,根据实施例13制备)、铁粉(2.06g,36.8mmol,8.0当量)和氯化铵(12.3g,230mmol,50当量)中加入MeOH(46mL),在55℃下搅拌浆液,直到通过UPLCMS测定原料被消耗。将反应混合物通过硅藻土过滤,真空浓缩,并在1M NaOH(200mL)和乙酸乙酯(200mL)之间分离。水层用EtOAc(100mL×2)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后浓缩,得到粗制的橙色半固体的(2-((1S/R,5S/R,6R/S)-6-氨基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.6g),其无需进一步纯化即可使用。MS m/z 620.6$[M+H]^+$。

[0846] 步骤2:(2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0847] 在惰性气氛下,将粗制的(2-((1S/R,5S/R,6R/S)-6-氨基-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(750mg,1.2mmol)作为在MeOH(2mL)中的溶液加入20％w/w碳载钯(300mg)在

MeOH(5mL)中的浆料中。在氢气气氛下加压至7atm之前,用氮气和氢气真空喷射所得混合物,并搅拌5天。将反应混合物通过硅藻土过滤,真空浓缩,得到粗制的无色半固体的(2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(746mg),其无需进一步纯化即可使用。MS m/z 622.5$[M+H]^+$。

[0848] 步骤3:2-((1S/R,5S/R,6R/S)-6-氨基-5-羟基环己基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0849] 在0℃下,在15分钟内,向粗制的(2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)环己基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(480mg,0.77mmol)的THF(7.7mL)溶液,滴加TBAF(1M在THF中,2.3mL,3当量)溶液。用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭反应,用EtOAc(3×15mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用$MgSO_4$干燥,并在真空中在硅藻土上浓缩,然后用硅胶色谱在DCM/MeOH梯度中纯化,得到无色半固体的2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-氨基-3-羟基环己基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(320mg)。MS m/z 622.5$[M+H]^+$;^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.15(d,J=5.1Hz,1H),6.91(s,1H),6.79(t,J=4.4Hz,1H),6.70(d,J=3.4Hz,1H),5.01-4.85(m,2H),3.36(s,1H),3.02-2.91(m,1H),2.58(s,1H),2.34(s,3H),2.00(d,J=11.4Hz,1H),1.89-1.71(m,2H),1.70-1.62(m,2H),1.38(s,10H).(没有观察到三个可交换的质子)。

[0850] 步骤4:(2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基环己基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0851] 在0℃下,向在THF(3.1mL)中的(2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-氨基-3-羟基环己基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,0.31mmol)、DMAP(19mg,0.16mmol,0.5当量)和碳酸钾(131mg,0.95mmol,3当量)加入Boc酸酐溶液(1M在DCM中,0.47mL,1.5当量)。搅拌下使反应升温至室温,直到通过UPLCMS发现底物被消耗,此时反应在饱和碳酸氢钠水溶液和EtOAc之间分离。用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水相。用盐水洗涤合并的有机层,用$MgSO_4$干燥,并在硅藻土上真空中浓缩,然后用硅胶色谱在EtOAc/己烷梯度中纯化,得到无色半固体的(2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基环己基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,52%产率)。MS m/z 608.1$[M+H]^+$;^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.24(d,J=5.0Hz,1H),6.98(s,1H),6.89(t,J=4.2Hz,1H),6.80(s,1H),5.05(s,2H),4.43(s,1H),3.74(s,1H),3.43(t,J=9.2Hz,1H),3.30(s,1H),2.45(s,3H),2.01(d,J=13.2Hz,1H),1.91(s,1H),1.66-1.45(m,13H),1.27(s,9H)。

[0852] 步骤5:(2-((1S/R,2R/S,3R/S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0853] 在0℃下,向PTFE小瓶中的DCM(0.4mL)中的(2-((1S/R,2R/S,3S/R)-2-氨基-3-羟基环己基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(24.5mg,0.04mmol)中加入二乙氨基三氟化硫(DAST,1M在DCM中,0.052mL,0.052mmol,1.3当量),并将反应在0℃下搅拌7小时,此时用碳酸氢钠水溶液猝灭反应,并用DCM(2×10mL)萃取。用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤合并的有机层,然后用$MgSO_4$干燥,真空浓缩得到含有

(2-((1S/R,2R/S,3R/S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(MS m/z 610.0[M+H]$^+$)的粗制的混合物,其无需进一步纯化即可使用。

[0854] 步骤6:2-((1S/R,2R/S,3R/S)-2-氨基-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0855] 向粗制的(2-((1S/R,2R/S,3R/S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯中加入TFA(0.5mL),将溶液加热至40℃并搅拌15分钟。通过C18反相色谱在TFA修饰的水/MeCN梯度中纯化该反应物,得到2-((1S/R,2R/S,3R/S)-2-氨基-3-氟环己基)-5-氯-3-甲基-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(5mg)。MS m/z[M+H]$^+$409.9;^{1}H NMR(甲醇-d4)δ:7.20(dd,J=5.1,1.2Hz,1H),6.98(dd,J=3.5,1.3Hz,1H),6.88(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.49(s,1H),5.10-4.88(m,1H),4.67(s,2H),3.65-3.44(m,2H),2.30(s,3H),2.19(s,1H),2.00(d,J=11.4Hz,1H),1.86-1.61(m,4H).三氟乙酸盐,(没有观察到三个可交换的质子)。

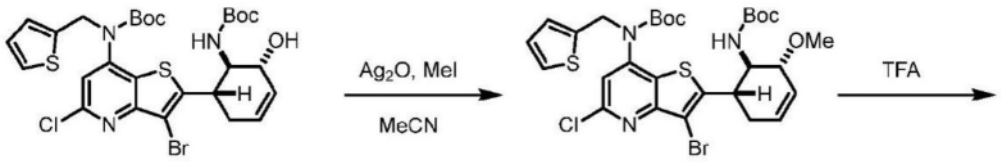
[0856] 根据实施例16的程序,通过替换适当的原料、试剂和反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0857]

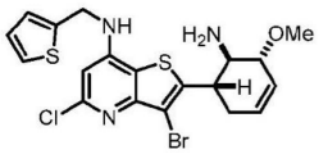
化合物	光谱数据
181	MS *m/z* [M-H]$^-$ 473.8; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.26 – 7.15 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.70 – 4.46 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.14 (dt, *J* = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 1.95 – 1.77 (m, 2H), 1.54 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.43 (q, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.35 – 1.22 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
25	MS m/z 378.0 [M+H]+; 1HNMR(400 MHz, 甲醇-d4) δ: 7.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.38 – 6.33 (m, 1H), 6.30 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 4.6 Hz, 3H), 4.02 (s, 1H), 3.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 50.0 Hz, 2H), 1.55 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
335	MS *m/z* [M-H]$^-$ 473.8; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.32 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.25 – 5.01 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.82 – 3.67 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 1.95 – 1.64 (m, 5H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0858] 实施例17

[0859] 化合物371的制备



[0860]



[0861] 步骤1:(3-溴-2-((1S/R,5R/S,6R/S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲氧基环己-

3-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

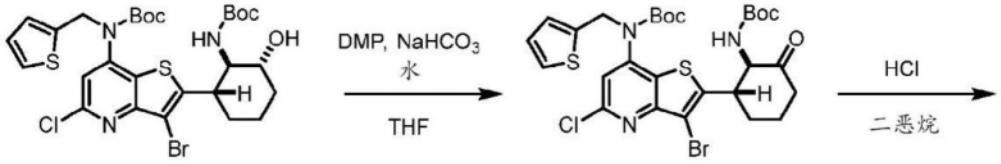
[0862] 向在乙腈(0.35mL)中的(3-溴-2-((1S/R,5R/S,6R/S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-羟基环己基-3-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(46.8mg,0.070mmol,根据实施例13制备)和氧化银(I)(80.8mg,0.35mmol,5.0当量)中加入甲基碘(0.043mL,0.70mmol,10当量),并将所得混合物继续搅拌3天。粗浆液在饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间分离,用乙酸乙酯萃取,合并的有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,在硅藻土上浓缩。通过硅胶色谱在梯度EtOAc/己烷中纯化,得到无色半固体的(3-溴-2-((1S/R,5R/S,6R/S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲氧基环己-3-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(23mg,48%产率)。MS m/z[M+H]$^+$ 685.8;^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.25(dd,J=5.1,1.3Hz,1H),7.03(s,1H),6.90(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.82-6.74(m,1H),5.93-5.80(m,2H),5.13-4.90(m,2H),4.58(s,1H),4.16(dd,J=10.6,6.5Hz,1H),3.94(q,J=7.4Hz,2H),3.44(s,3H),2.62-2.44(m,2H),1.48(s,9H),1.21(s,9H)。

[0863] 步骤2:2-((1S/R,5R/S,6R/S)-6-氨基-5-甲氧基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

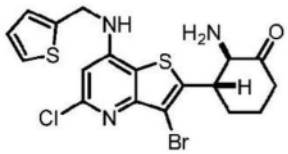
[0864] 向(3-溴-2-((1S/R,5R/S,6R/S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲氧基环己-3-烯-1-基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(23mg,0.057mmol)中加入4M HCl的二恶烷(0.5mL)溶液,并在搅拌下将溶液加热至40℃,保持30分钟,然后加入2mL乙醚。过滤所得沉淀物并用乙醚洗涤,得到(2R/S,3S/R)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-酮(31mg,90%产率)。MS m/z[M+H]$^+$471.7;^{1}H NMR(DMSO-d6)δ:8.30-8.20(m,2H),8.16(t,J=6.0Hz,1H),7.42(dd,J=5.1,1.3Hz,1H),7.17-7.06(m,1H),7.00(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.69(s,1H),4.82-4.62(m,3H),4.54(s,1H),3.72(t,J=11.7Hz,1H),3.57(s,1H),2.88(td,J=14.0,6.0Hz,1H),2.28-2.06(m,3H),1.76(t,J=13.6Hz,1H).HCl盐。

[0865] 实施例18

[0866] 化合物192的制备



[0867]



[0868] 步骤1:(3-溴-2-((1S/R,2R/S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氧代环己基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0869] 向在DCM(0.35mL)中的(3-溴-2-((1S/R,2R/S,3R/S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基环己基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(49mg,0.073mmol,根据实施例13制备)、碳酸氢钠(61.2mg,0.73mmol,10.0当量)和戴斯-马丁氧化

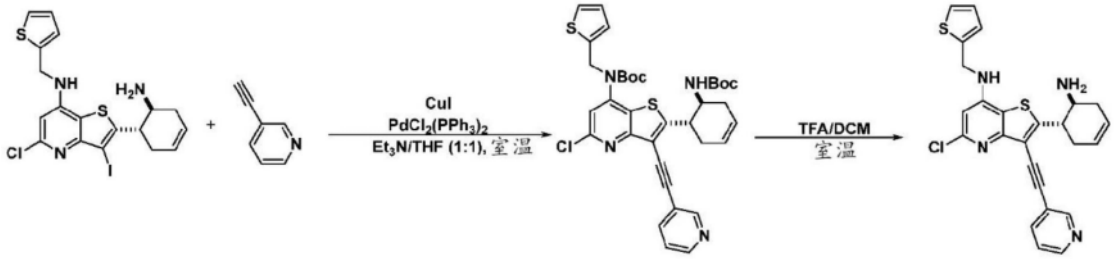
剂(DMP,46.3mg,0.11mmol,1.5当量),加入水(0.0013mL,0.073mmol,1.0当量),将所得混合物继续搅拌2小时。用1:1的饱和硫代硫酸钠水溶液:饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)猝灭反应,同时搅拌30分钟。将粗浆液在水和DCM之间分离,用DCM萃取,用盐水洗涤合并的有机层,用$MgSO_4$干燥,并在硅藻土上浓缩。通过硅胶色谱在梯度EtOAc/己烷中纯化,得到无色半固体的(3-溴-2-((1S/R,2R/S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氧代环己基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(38mg,78%产率)。^{1}H NMR(氯仿-d)δ:7.46-6.53(m,4H),5.38-4.86(m,2H),4.77-4.37(m,1H),3.61(td,J=12.1,3.6Hz,1H),2.95-2.47(m,2H),2.47-2.09(m,3H),2.02-1.71(m,1H),1.48(s,9H),1.21(s,9H)。

[0870] 步骤2:(2R/S,3S/R)-2-氨基-3-(3-溴-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己烷-1-酮

[0871] 向(3-溴-2-((1S/R,2R/S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氧代环己基)-5-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(38mg,0.035)中加入TFA(0.5mL),在搅拌下将溶液加热至40℃,保持15分钟。通过C18反相色谱在TFA修饰的水/MeCN梯度中纯化该反应,得到2-((1S/R,5R/S,6R/S)-6-氨基-5-甲氧基环己-3-烯-1-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(30mg,89%产率)。MS m/z[M+H]$^+$486.0;^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:8.13(s,3H),7.41(dd,J=5.1,1.3Hz,1H),7.12(d,J=3.4Hz,1H),7.00(dd,J=5.1,3.4Hz,1H),6.68(d,J=2.1Hz,1H),5.95(d,J=11.7Hz,2H),4.75(d,J=5.0Hz,2H),4.19(s,1H),3.73(s,1H),3.57(s,1H),3.40(s,3H)2.60-2.52(m,2H)。

[0872] 实施例19

[0873] 化合物307的制备

[0874] 

[0875] 步骤1:外消旋-(2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-3-基乙炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0876] 向烘箱干燥的10mL小瓶中,加入$Pd(PPH_3)_2Cl_2$(4mg,0.006mmol)、CuI(2mg,0.012mmol)和外消旋-2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(70mg,0.099mmol)。将该小瓶置于氩气流下10分钟。然后加入3-乙炔基吡啶(103mg,0.996mmol)、Et_3N(0.67mL)和THF(0.67mL),将溶液在氩气氛下搅拌过夜。用乙酸乙酯(5mL)稀释反应混合物,然后用水(2×5mL)洗涤,接着用盐水溶液(5mL)洗涤。用无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱用乙酸乙酯的己烷溶液(5-70%梯度)纯化,得到白色固体的外消旋-(2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-3-基乙炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(48.4mg,72%产率)。MS m/z 677.3[M+H]$^+$。

[0877] 步骤2:外消旋-2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-3-基乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0878] 在室温下,向外消旋-(2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-3-基乙炔基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(48mg,0.071mmol,1.0当量)的DCM(1.5mL)溶液,加入三氟乙酸(1.5mL)。搅拌1小时后,将混合物真空浓缩。残余物通过反相柱色谱用乙腈(0.1%三氟乙酸)的水溶液(0.1%三氟乙酸)(0-70%梯度)纯化,得到外消旋-2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(吡啶-3-基乙炔基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺。MS m/z 477.3$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ:8.92(s,1H),8.62(d,J=5.0Hz,1H),8.36-8.22(m,1H),7.64-7.61(m,1H),7.32(d,J=5.0Hz,1H),7.11(d,J=3.0Hz,1H),7.00-6.98(m,1H),6.67(s,1H),5.94(d,J=10.2Hz,1H),5.82(d,J=10.1Hz,1H),4.79(s,2H),4.00-3.94(m,1H),3.91-3.74(m,1H),2.83-2.72(m,2H),2.71-2.63(m,1H),2.45-2.28(m,1H).三氟乙酸盐(没有观察到四个可交换的质子)。

[0879] 根据实施例19的程序,通过替换适当的原料、试剂和反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0880]

化合物	光谱数据
175	MS m/z 458.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 3.5, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.91 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.94 (td, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (td, J = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 2.80 – 2.60 (m, 5H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 1.92 – 1.82 (m, 2H). (没有观察到四个可交换的质子).
177	MS m/z 444.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.31 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.94 – 5.86 (m, 1H), 5.82 – 5.74 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.94 – 3.87 (m, 1H), 3.82 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 – 3.62 (m, 1H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.72 – 2.56 (m, 3H), 2.41 – 2.26 (m, 1H). (没有观察到四个可交换的质子).
189	MS *m/z* $[M+H]^+$ 416.5; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.44 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.16 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.07 (s, 4H), 1.98 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.67 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.39 (q, J = 11.4 Hz, 3H). 甲酸盐, (没有观察到三个可交换的质子).
208	MS m/z 452.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 3.6, 1.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 25.9, 11.7 Hz, 1H), 3.60 – 3.55 (m, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.13 – 1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.66 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
210	MS *m/z* 396.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.37 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 7.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.19 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.08 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.71 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.53 – 1.35 (m, 3H) (没有观察到三个可交换的质子).
211	MS m/z 474.1 $[M+H]+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.90 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.96 – 3.83 (m, 2H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 1H). (没有观察到五个可交换的质子).
213	MS m/z 448.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.01 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.15 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.67 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.31 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.00 – 1.80 (m, 3H). (没有观察到四个可交换的质子).

[0881]

化合物	光谱数据
216	MS m/z 474.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.96 – 3.83 (m, 2H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 3.64 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 1H). (没有观察到五个可交换的质子).
226	MS *m/z* $[M+H]^+$ 410.5; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.45 (s, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 4H), 7.17 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.13 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.13 – 1.91 (m, 5H), 1.79 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.39 (q, J = 16.7 Hz, 3H). 甲酸盐, (没有观察到三个可交换的质子).
227	MS m/z 418.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.54 (s, 1H, 甲酸), 7.30 (dt, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.15 – 4.00 (m, 2H), 3.68 – 3.51 (m, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 10.4, 10.4 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 10.4, 4.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).
235	MS m/z 472.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.90 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.70 – 3.58 (m, 3H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 4H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 4H). (没有观察到四个可交换的质子).
252	MS m/z 434.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 4.9, 3.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.13 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.28 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 3H). (没有观察到四个可交换的质子).
255	MS m/z 419.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.44 (s, 1H), 6.40 – 6.33 (m, 2H), 4.99 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.82 – 4.68 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.14 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 2.31 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.99 – 1.80 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
311	MS *m/z* 413.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.06 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.70 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.43 (dd, J = 45.3, 12.1 Hz, 3H) (没有观察到三个可交换的质子).
317	MS m/z 461.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.22 – 6.16 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 11.6, 4.5 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 11.6, 4.3 Hz, 1H), 3.83 (td, J = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.32 – 3.19 (m, 2H), 2.28 – 2.14 (m, 1H), 1.89 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 0.15 (s, 9H). (没有观察到三个可交换的质子).

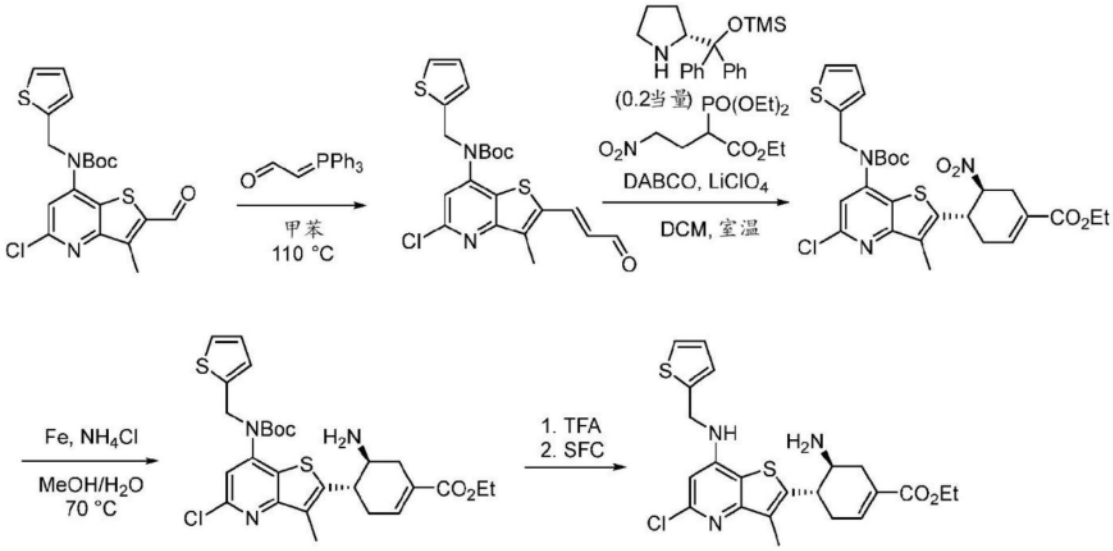
[0882]

化合物	光谱数据
318	MS m/z 434.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.92 (t,J, J = 57.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.35 (d,J, J = 1.7 Hz, 2H), 4.78 (t,J, J = 11.9 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (d,J, J = 26.2 Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.52 (s, 3H). (没有观察到四个可交换的质子).
320	MS m/z 486.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.54 (s, 0.6H, 甲酸), 7.30 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.84 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.70 (ddd, *J* = 9.7, 9.3, 9.3 Hz, 1H), 3.62 – 3.57 (m, 2H), 3.52 (ddd, *J* = 10.0, 9.7, 5.9 Hz, 1H), 2.70 – 2.50 (m, 5H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 1.70 (tt, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 2H), 1.59 (m, 4H). (没有观察到四个可交换的质子).
330	MS m/z 389.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.44 (s, 1H), 6.38 – 6.34 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 4.25 – 4.15 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.59 (td, *J* = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 2.27 – 2.03 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
331	MS m/z 434.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.93 (t, J = 57.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.35 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.79 (s, 3H), 3.72-3.60 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.08-2.0 (m, 1H), 1.95-1.76 (m, 3H), 1.43-1.28 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
336	MS *m/z* 456.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.55 - 7.40 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.39 – 6.29 (m, 2H), 5.81 - 5.68 (m, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 3.76- 3.69 (m, 2H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.64 (t,J, J = 7.0 Hz, 2H), 2.56 - 2.40 (m, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 1H), 1.91 -1.80 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
344	MS *m/z* 396.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.37 – 7.31 (m, 4H), 7.26 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.21 – 3.13 (m, 1H), 2.96 (td, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 2.05 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.50 – 1.28 (m, 3H) (没有观察到三个可交换的质子).
349	MS *m/z* 472.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.32 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.98- 6.64 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.84 - 5.65 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 3H), 2.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.54 - 2.42 (m, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H) (没有观察到三个可交换的质子).
357	MS *m/z* 385.9 $[M+H]^+$; ^1H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.45 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.15 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.06 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.66 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.51 – 1.42 (m, 2H), 1.33 (s, 1H). (没有观察到三个可交换的质子).

[0883]

化合物	光谱数据
394	MS m/z 507.2 [M+H]+ 1H NMR (500 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.17 – 8.14 (m, 1H), 8.09 – 8.06 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 7.04 – 7.01 (m 1H), 7.00 – 6.97 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.96 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.47 (td, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.62 (td, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.08 – 2.97 (m, 1H), 2.79 – 2.57 (m, 2H), 2.42 – 2.30 (m, 1H). 三氟乙酸盐 (没有观察到四个可交换的质子).
395	MS m/z 477.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 7.02 – 6.96 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.95 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 2.78 – 2.64 (m, 3H), 2.44 – 2.32 (m, 1H). 三氟乙酸盐(没有观察到四个可交换的质子).
430	MS *m/z* 413.9 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.24 – 3.12 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.06 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.70 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.43 (dd, J = 45.3, 12.1 Hz, 3H) (没有观察到三个可交换的质子).
447	MS m/z 511.1 [M+H]+ 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.69 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.92 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 1H). 三氟乙酸盐 (没有观察到四个可交换的质子).
451	MS *m/z* 472.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.32 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.85 - 5.65 (m, 2H), 5.10 - 4.95 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 2H), 3.25 - 3.20 (m, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.53 – 2.42 (m, 3H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
452	MS *m/z* 456.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.51 - 7.36 (m, 1H), 6.74 - 6.57 (m, 1H), 6.47 – 6.25 (m, 2H), 5.82 - 5.62 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.80 -3. 65 (m, 2H), 3.45 - 3.34(m, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 3H), 2.64 (t,J, J = 7.0 Hz, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
453	MS *m/z* 466.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.38 - 7.21 (m, 6H), 6.58 - 6.52 (m, 1H), 5.78 – 5.65 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.66 – 2.60 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 2H). (没有观察到一个可交换的质子).
454	MS *m/z* 486.2 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d$_4$) δ: 8.55 (s, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.73-5.86 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.71-3.81 (m, 3H), 2.65 (s, 5H), 2.38 (br s, 6H), 1.87 (br t, J=6.6 Hz, 2H). (没有观察到两个可交换的质子).

[0884] 实施例20化合物445的制备

[0885] 

[0886] 步骤1:(E)-(5-氯-3-甲基-2-(3-氧代丙-1-烯-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0887] 向(5-氯-2-甲酰基-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(6.9g,16.3mmol)的甲苯(100mL)溶液中,加入(三苯基膦亚苯基)乙醛((triphenylphosphaneylidene)acetaldehyde)(5.46g,18mmol,1.1当量)。在110℃下搅拌12小时后,将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱(DCM/PE 0-60%梯度)纯化,得到黄色固体的(E)-(5-氯-3-甲基-2-(3-氧代丙-1-烯-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(5.6g,76%)。MS m/z 449.0[M+H]$^+$。

[0888] 步骤2:(4S,5S)-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-硝基环己-1-烯-1-羧酸乙酯

[0889] 向(E)-(5-氯-3-甲基-2-(3-氧代丙-1-烯-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(5.6g,12.5mmol)的溶液中,加入2-(二乙氧基磷酰基)-4-硝基丁酸乙酯(4.45g,15mmol,1.2当量)(根据J.Med.Chem.2005,48,3516-3521中描述的程序制备)、(R)-2-(二苯基((三甲硅基)氧基)甲基)吡咯烷(812mg,2.5mmol,0.2当量)、DABCO(1.4g,12.5mmol,1.0当量)和$LiClO_4$(1.33g,12.5mmol,1.0当量)。在室温下搅拌48小时后,将反应混合物真空浓缩。将粗残余物通过硅胶柱色谱(EA/PE 0-15%梯度)纯化,得到黄色固体的(4S,5S)-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-硝基环己-1-烯-1-羧酸乙酯(1.1g,15%)。MS m/z 592.0[M+H]$^+$。

[0890] 步骤3:(4S,5S)-5-氨基-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯

[0891] 向(4S,5S)-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-硝基环己-1-烯-1-羧酸乙酯(500mg,844mmol)在MeOH(18mL)和H_2O(2mL)中的溶液,加入铁粉(472mg,8.4mol,10当量)和NH_4Cl(903mg,17mmol,2.0当量)。在70℃下搅拌反应混合物12小时后,将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,用MeOH(50mL×2)洗涤。浓缩滤液,得到粗制的黄色固体(4S,5S)-5-氨基-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯(450mg,95%),其无需进一步纯化即可使用。MS m/z 562.0[M+H]$^+$。

[0892] 步骤4:(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯

[0893] 向(4S,5S)-5-氨基-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯(450mg,800mmol)的DCM(5mL)溶液中,加入TFA(2mL)。在室温下搅拌2小时后,将反应混合物真空浓缩,通过反相硅胶色谱(MeCN/H_2O 5-95%梯度)纯化,然后通过制备型SFC(Dr.Maish Reprosil Chiral-AM,超临界CO_2/MeOH(+0.1%7.0mol/L NH_3的MeOH溶液)/MeOH)纯化,得到白色固体的(4S,5S)-5-氨基-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯(35mg,10%)。MS m/z 462.0$[M+H]^+$;]$^+$;^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ:7.34-7.25(m,1H),7.09-7.01(m,2H),6.99-6.94(m,1H),6.58-6.49(m,1H),4.72(s,2H),4.26-4.12(m,2H),3.40-3.34(m,2H),2.91-2.82(m,1H),2.80-2.65(m,1H),2.59-2.49(m,1H),2.45-2.25(m,4H),1.33-1.25(m,3H).(没有观察到三个可交换的质子)。

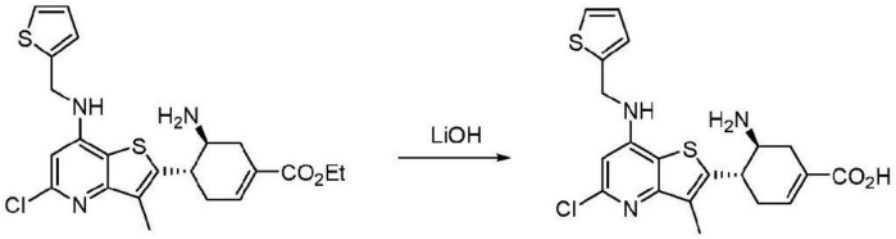
[0894] 根据实施例20的程序,通过替换适当的原料、试剂和反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0895]

化合物	光谱数据
277	MS m/z 462.0 $[M+H]^+$;]$^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.34-7.25 (m, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.58-6.49 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.26-4.12 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.91 – 2.82 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 4H), 1.33-1.25 (m, 3H) (没有观察到三个可交换的质子).

[0896] 实施例21

[0897] 化合物446的制备

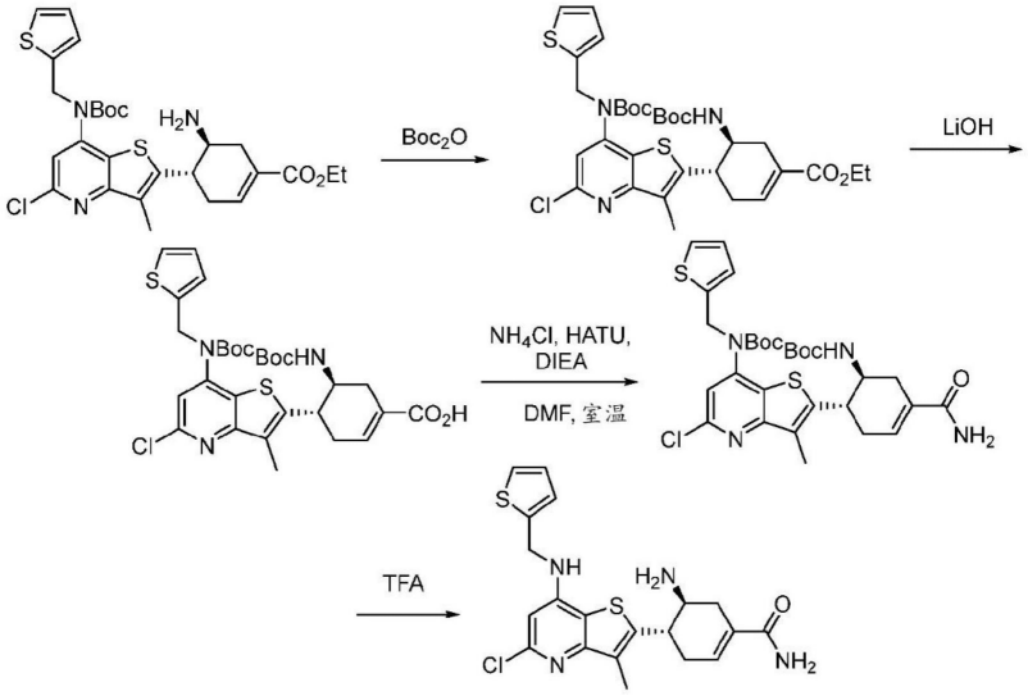
[0898] 

[0899] 步骤1:(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸

[0900] 根据实施例22步骤2中描述的程序,水解(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯水解,得到白色固体的(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸(30mg,60%)。MS m/z 433.9$[M+H]^+$;^{1}H NMR(甲醇-d4)δ:7.35-7.25(m,1H),7.18-7.05(m,2H),7.05-6.95(m,1H),6.54(s,1H),4.75(s,2H),4.60(s,2H),3.82-3.65(m,2H),3.05-2.97(m,1H),2.90-2.87(m,1H),2.75-2.68(m,1H),2.62-2.54(m,1H),2.40(s,3H)。

[0901] 实施例22

[0902] 化合物274的制备

[0903] 

[0904] 步骤1:(4S,5S)-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯

[0905] 向(4S,5S)-5-氨基-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯(280mg,0.5mmol)(根据实施例20制备)的THF(5mL)溶液中,加入Boc_2O(217mg,1.0mmol,2当量)和TEA(151mg,1.5mmol,3当量)。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物真空浓缩,粗残余物通过硅胶柱色谱(EA/PE 0-15%梯度)纯化,得到白色固体的(4S,5S)-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯(320mg,98%)。MS m/z661.9$[M+H]^+$。

[0906] 步骤2:(4S,5S)-4-(7-((叔丁氧羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)环己-1-烯-1-羧酸

[0907] 向(4S,5S)-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-1-烯-1-羧酸乙酯(290mg,0.44mmol)在THF(4mL)、MeOH(1mL)和H_2O(1mL)的混合物中的溶液中,加入氢氧化锂一水合物(92mg,2.2mmol,5当量)。在室温下搅拌3小时后,用H_2O(20mL)稀释反应混合物,用1M HCl酸化至pH为5,用EtOAc(20mL×2)萃取。用盐水(20mL×2)洗涤合并的有机物,用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩,得到粗制的白色固体(4S,5S)-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-1-烯-1-羧酸(260mg,94%)。MS m/z 634.0$[M+H]^+$。

[0908] 步骤3:(2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氨基甲酰基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0909] 向(4S,5S)-4-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-5-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-1-烯-1-羧酸(100mg,0.16mmol)的DMF(2mL)溶液中,加入HATU(73mg,0.19mmol,1.2当量)、NH_4Cl(42mg,0.8mmol,5当量)和DIEA

(102mg,0.8mmol,1.2当量)。在室温下搅拌12小时后,用H_2O(30mL)稀释反应混合物,并用EtOAc(30mL×2)萃取。用盐水(30mL×2)洗涤合并的有机物,用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩,得到粗制的黄色油状物(2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氨基甲酰基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(99mg,99%),其无需进一步纯化即可使用。MS m/z 633.1[M+H]$^+$。

[0910] 步骤4:(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺

[0911] 根据实施例5步骤2中描述的程序,将(2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氨基甲酰基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯脱保护,得到白色固体的(4S,5S)-5-氨基-4-(5-氯-3-甲基-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-1-烯-1-甲酰胺(54mg,79%)。MS m/z 433.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(甲醇-d4)δ:7.29(t,J=4.9Hz,1H),7.07(t,J=5.8Hz,1H),6.97(dd,J=8.4,4.6Hz,1H),6.80(d,J=29.9Hz,1H),6.61(d,J=5.4Hz,1H),4.76(d,J=11.6Hz,2H),3.91-3.60(m,2H),3.06-2.45(m,4H),2.42(d,J=7.7Hz,3H)。

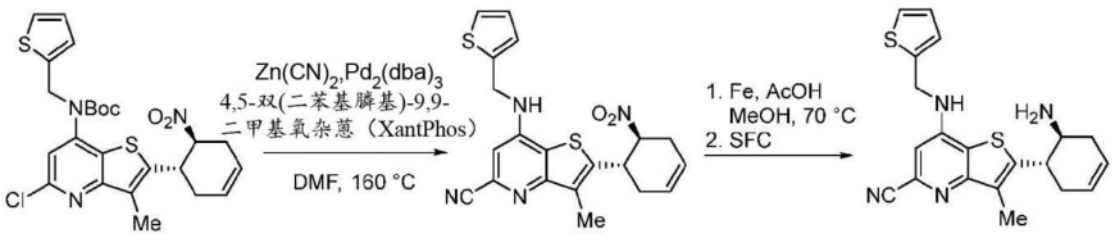
[0912] 根据实施例22的程序,通过替换适当的原料、试剂、反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0913]

化合物	光谱数据
312	MS m/z 460.9 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H),7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.65 – 6.60 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.80 – 3.65(m, 2H), 3.25 – 3.10 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.48 - 2.72 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
313	MS m/z 503.1 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.09 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.13 – 3.72 (m, 2H), 2.87 – 2.60 (m, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.41 (s, 3H). (没有观察到三个可交换的质子)
353	MS m/z 508.9 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 7.16 – 7.03 (m, 2H), 6.99 – 6.89 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.60 - 6.58 (m, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 2H), 3.81 – 3.65 (m, 2H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 2.90 - 2.87 (m, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 2.63 – 2.51 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 3H (没有观察到三个可交换的质子)

[0914] 实施例23

[0915] 化合物246的制备

[0916] 

[0917] 步骤1:3-甲基-2-((1S,6S)-6-硝基环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-腈

[0918] 将(5-氯-3-甲基-2-((1S,6S)-6-硝基环己-3-烯-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(根据实施例13描述的程序制备)(1.0g,0.4mmol)、氰化锌(900mg,1.5mmol,4当量)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(XantPhos)(110mg,0.2mmol,0.2当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(88mg,0.1mmol,0.2当量)和DMF(10mL)的混合物在微波反应器中于160℃加热1小时。让反应混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释。用EtOAc(50mL×2)萃取水溶液。用盐水(2×50mL)洗涤合并的有机物,用Na_2SO_4干燥,过滤,并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/Hex 0-50%梯度)纯化粗残余物,得到白色固体的3-甲基-2-((1S,6S)-6-硝基环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-腈(280mg,35%)。MS m/z 411.1$[M+H]^+$。

[0919] 步骤2:(2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3-氯-5-氰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(呋喃-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0920] 根据实施例2的步骤4中描述的程序,将3-甲基-2-((1S,6S)-6-硝基环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-腈还原,然后SFC分离(使用实施例1中描述的条件)得到白色固体的3-甲基-2-((1S,6S)-6-硝基环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-5-腈(70mg,30%)。MS m/z 381.2$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ:7.32-7.26(m,1H),7.13-7.05(m,1H),7.01-6.94(m,1H),6.91(s,1H),5.82-5.70(m,2H),4.80(s,2H),3.41-3.32(m,1H),3.22-3.11(m,1H),2.55-2.31(m,6H),2.20-2.00(m,1H)。

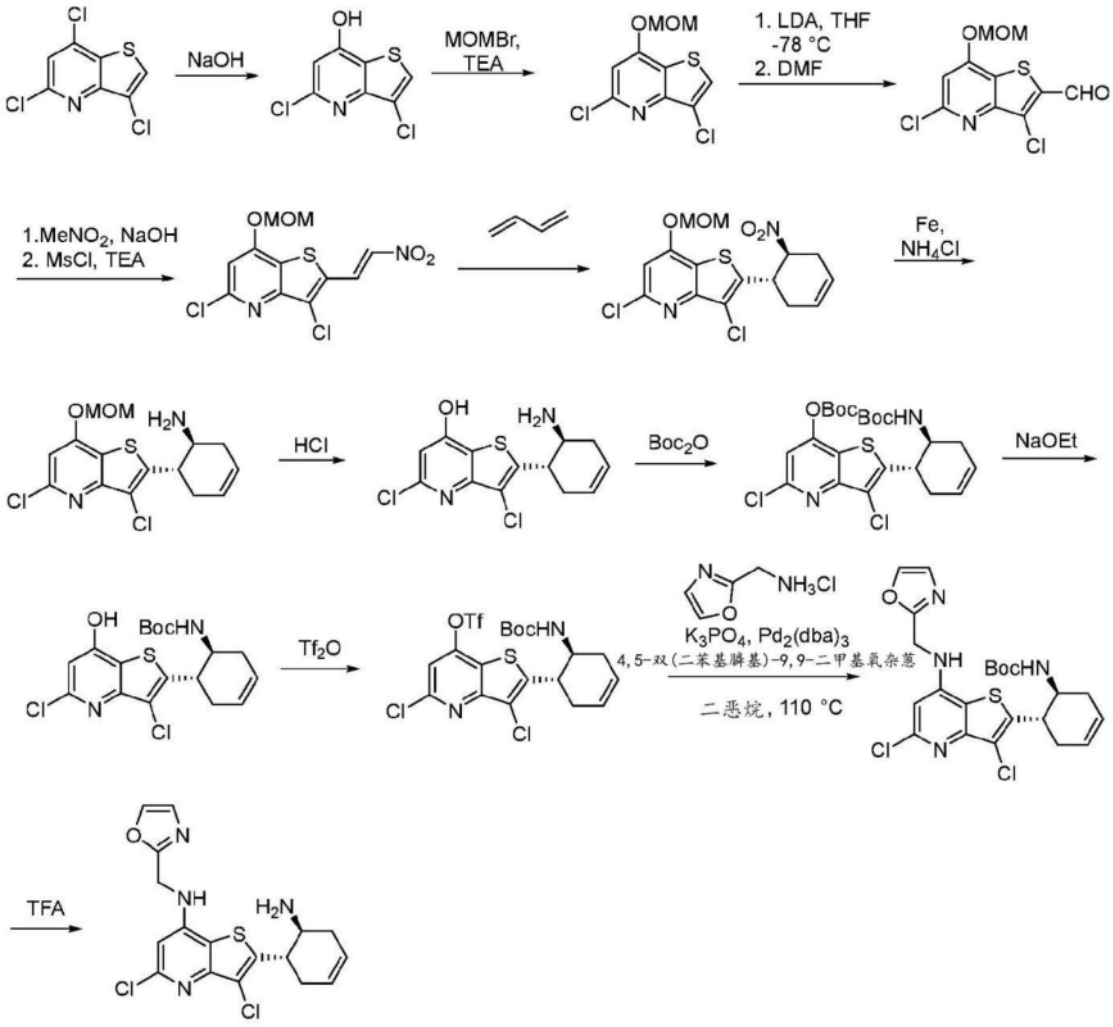
[0921] 根据实施例23的程序,通过替换适当的原料、试剂、反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0922]

化合物	光谱数据
242	MS m/z 385.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 6.38 - 6.34 (m, 2H), 5.87 - 5.72 (m, 2H), 4.62 – 4.57 (m, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 3H), 2.22 – 2.11 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
282	MS m/z 365.0 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.46 – 7.38 (m, 2H), 6.42 – 6.27 (m, 2H), 5.86 – 5.68 (m, 2H), 4.80 – 4.71 (m, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.56 – 2.24 (m, 6H), 2.20 – 2.00 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
289	MS m/z 365.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.46 – 7.38 (m, 2H), 6.42 – 6.27 (m, 2H), 5.86 – 5.68 (m, 2H), 4.80 – 4.71 (m, 2H), 3.41 – 3.32 (m, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 1H), 2.56 – 2.24 (m, 6H), 2.20 – 2.00 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)
443	MS m/z 385.1 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 1H), 6.38 - 6.34 (m, 2H), 5.87 - 5.72 (m, 2H), 4.62 – 4.57 (m, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 3H), 2.22 – 2.11 (m, 1H). (没有观察到三个可交换的质子)

[0923] 实施例24

[0924] 化合物199的制备

[0925] 

[0926] 步骤1:3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇

[0927] 向3,5,7-三氯噻吩并[3,2-b]吡啶(30g,126mmol)在DMSO(300mL)和H_2O(60mL)的混合物中的溶液中,加入NaOH(12.6g,314mmol,2.5当量)。在110℃下搅拌12小时后,将反应混合物冷却至室温,用H_2O(300mL)稀释,并用浓HCl酸化至pH为5。过滤混合物,得到黄色固体的3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇(27g,98%),其无需进一步纯化即可使用。MS m/z 219.8$[M+H]^+$。

[0928] 步骤2:3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶

[0929] 在0℃下,向3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇(27g,123mmol)和TEA(85.3mL,613mmol,5当量)的DMF(200mL)溶液中,滴加MOMBr(30mL,368mmol,3当量)。在室温下搅拌2小时后,用EtOAc(500mL)稀释反应混合物,用水(500mL×5)和盐水(500mL×2)洗涤。有机溶液用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。粗制的固体通过硅胶柱色谱(EA/PE0-20%梯度)纯化,得到黄色固体的3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶(20g,62%)。MS m/z 263.8$[M+H]^+$。

[0930] 步骤3:3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-甲醛

[0931] 根据中间体1的步骤1描述的程序,使用3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)噻吩并[3,2-

b]吡啶(20g,76mmol)得到粗制的黄色固体3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-甲醛(22.1g,99%)。MS m/z 291.8[M+H]$^+$。

[0932] 步骤4:(E)-3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)-2-(2-硝基乙烯基)噻吩并[3,2-b]吡啶

[0933] 根据中间体1的步骤2和3中描述的程序,使用3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-甲醛(22g,75mmol)得到黄色固体的(E)-3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)-2-(2-硝基乙烯基)噻吩并[3,2-b]吡啶(21g,83%)。MS m/z 335.2[M+H]$^+$。

[0934] 步骤5:3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,6S)-6-硝基环己-3-烯-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶

[0935] 根据实施例13的步骤1中描述的程序,使用3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,6S)-6-硝基环己-3-烯-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶(7g,21mmol)得到粗制的黄色油状物(E)-3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)-2-(2-硝基乙烯基)噻吩并[3,2-b]吡啶(23g,99%)。MS m/z 388.8[M+H]$^+$。

[0936] 步骤6:(1S,6S)-6-(3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-胺

[0937] 根据实施例13的步骤2中描述的程序,使用3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)-2-((1S,6S)-6-硝基环己-3-烯-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶(23g,59mmol)得到粗制的黄色固体(1S,6S)-6-(3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-胺(20g,94%)。MS m/z 359.0[M+H]$^+$。

[0938] 步骤7:2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇

[0939] 向粗制的(1S,6S)-6-(3,5-二氯-7-(甲氧基甲氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-胺(20g,56mmol)的EtOAc(200mL)溶液中,加入4M HCl(在二恶烷中的溶液,20mL)。在室温下搅拌2小时后,真空浓缩反应混合物,得到粗制的黄色固体2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇(17g,97%),其无需进一步纯化即可使用。MS m/z 315.0[M+H]$^+$。

[0940] 步骤8:((1S,6S)-6-(7-((叔丁氧基羰基)氧基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0941] 向粗制的2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇(17g,28mmol)的THF(30mL)溶液中,加入TEA(20mL,141mmol,5当量)和Boc_2O(12.3g,57mmol,2当量)。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物真空浓缩,粗残余物通过硅胶柱色谱(EA/PE 0-15%梯度)纯化,得到黄色油状物((1S,6S)-6-(7-((叔丁氧基羰基)氧基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(9.5g,48%)。MS m/z 414.8[M-Boc+H]$^+$。

[0942] 步骤9:((1S,6S)-6-(3,5-二氯-7-羟基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0943] 向((1S,6S)-6-(7-((叔丁氧基羰基)氧基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(9.5g,18mmol)的甲醇(20mL)溶液中,加入NaOEt(2.5g,37mmol,2当量)。在室温下搅拌2小时后,真空浓缩反应混合物,得到粗制的黄色固体((1S,6S)-6-(3,5-二氯-7-羟基噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(4.5g,59%),其无需进一步纯化即可使用。MS m/z 414.8[M+H]$^+$。

[0944] 步骤10:2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基三氟甲磺酸酯

[0945] 向冷却至0℃的粗制的2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基三氟甲磺酸酯(3.0g,7.2mmol)的吡啶(30mL)溶液中,滴加TF_2O(1.8mL,10.8mmol,1.5当量)。在室温下搅拌2小时后,用EtOAc(100mL)稀释反应混合物,用水(100mL×5)和盐水(200mL×2)洗涤。用Na_2SO_4干燥有机物,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE 0-10%梯度)纯化粗残余物,得到白色固体的2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基三氟甲磺酸酯(2.5g,63%)。MS m/z546.8$[M+H]^+$。

[0946] 步骤11:((1S,6S)-6-(3,5-二氯-7-((噁唑-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

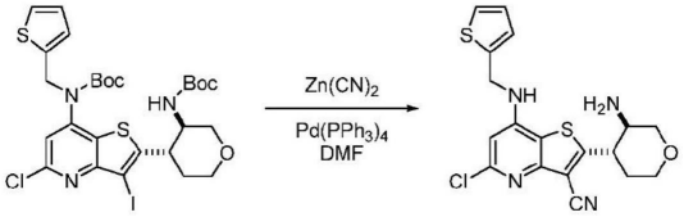
[0947] 将2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基三氟甲磺酸酯(500mg,0.9mmol)、噁唑-2-基甲胺氯化氢(148mg,1.1mmol,1.2当量)、K_3PO_4(156mg,4mmol,4当量)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(22mg,0.02mmol,0.2当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(17mg,0.01mmol,0.1当量)和二恶烷(10mL)的混合物在110℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温,真空浓缩。粗残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到黄色油状的((1S,6S)-6-(3,5-二氯-7-((噁唑-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,44%)。MS m/z 494.9$[M+H]^+$。

[0948] 步骤12:2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噁唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0949] 根据实施例5步骤2中描述的程序,将((1S,6S)-6-(3,5-二氯-7-((噁唑-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.4mmol)脱保护,得到白色固体的2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-3,5-二氯-N-(噁唑-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(33mg,21%)。MS m/z 395.1$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4)δ:7.95-6.85(m,1H),7.24-7.10(m,1H),6.70-6.59(m,1H),5.85-5.70(m,2H),4.65(s,2H),3.59-3.50(m,1H),3.28-3.14(m,1H),2.60-2.38(m,3H),2.30-2.05(m,1H)。

[0950] 实施例25

[0951] 化合物393的制备

[0952] 

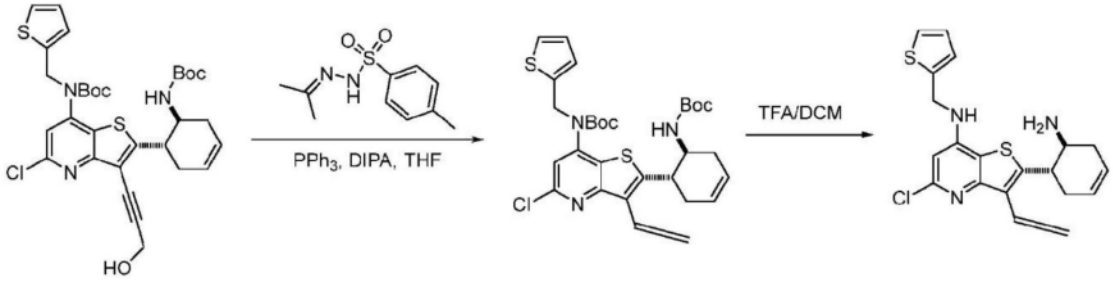
[0953] 步骤1:外消旋-2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-腈

[0954] 向烘干的8mL反应瓶中装入$Pd(PPH_3)_4$(11.6mg,0.01mmol,0.1当量)、氰化锌(7mg,0.06mmol,0.6当量)和按照实施例11中的程序制备的外消旋-(2-((3R,4S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(70.6mg,0.1mmol)。向混合物中加入DMF(1mL),溶液用氩气脱气。将密封的

小瓶在100℃下加热过夜。冷却后,加入0.2mLNH_4Cl(饱和水溶液)和0.2mL $NaHCO_3$(饱和水溶液)。将混合物过滤并用DCM(0.5mL×3)洗涤。浓缩合并的滤液,并通过制备型HPLC纯化,用含0.1%TFA的10-100%乙腈水溶液洗脱,得到外消旋-2-((3R,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)-5-氯-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-腈(16.2mg,40%产率)。MS m/z 405.1$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d_4)δ:7.32(d,J=5.1Hz,1H),7.11(d,J=3.5Hz,1H),6.99(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.70(s,1H),4.79(s,2H),4.08(dd,J=12.7,3.6Hz,1H),4.03-3.96(m,1H),3.93-3.84(m,1H),3.84-3.78(m,1H),3.75(dt,J=10.0,5.2Hz,1H),3.64(ddd,J=12.2,9.1,4.0Hz,1H),2.00-1.85(m,2H).(没有观察到三个可交换的质子)。

[0955] 实施例26

[0956] 化合物324的制备

[0957] 

[0958] 步骤1:外消旋-(2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(丙-1,2-二亚乙基三胺-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

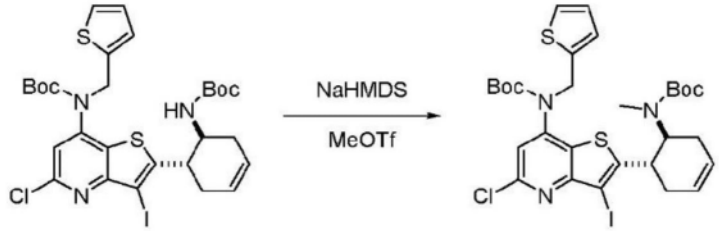
[0959] 向烘干的8mL反应瓶中装入PPH_3(39.3mg,0.15mmol,1.5当量),N-异亚丙基-N′-2-硝基苯磺酰肼(N-isopropylidene-N′-2-nitrobenzenesulfonyl hydrazine,IPNBSH)(33.9mg,0.15mmol,1.5当量)和根据实施例19的程序制备的外消旋-(2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(3-羟基丙-1-炔-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(63.0mg,0.1mmol)。向反应瓶中加入无水THF(1.0mL)。将溶液冷却至0℃,然后滴加DIAD(30.3mg,0.15mmol,1.5当量)。5分钟后,将溶液升温至室温,搅拌2小时。加入1:1的三氟乙醇/H_2O混合物,并将混合物搅拌过夜。将粗混合物真空浓缩,然后通过硅胶快速柱色谱在硅胶上纯化,用0-100%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到外消旋-(2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(丙-1,2-二亚乙基三胺-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(27.6mg,45%产率)。MS m/z 614.2$[M+H]^+$。

[0960] 步骤2:外消旋-2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(丙-1,2-二亚乙基三胺-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

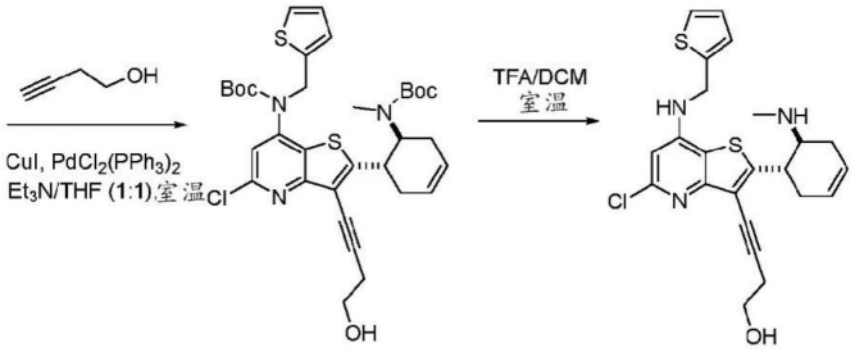
[0961] 按照实施例19的步骤2中描述的一般程序除去Boc基团,得到外消旋-2-((1S,6S)-6-氨基环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-(丙-1,2-二亚乙基三胺-1-基)-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(13.6mg,73%产率)。MS m/z 414.1$[M+H]^+$;^1H NMR(甲醇-d4)δ:7.30(dd,J=5.1,1.2Hz,1H),7.08(dd,J=3.5,1.2Hz,1H),6.98(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.75(t,J=7.1Hz,1H),6.58(s,1H),5.94-5.87(m,1H),5.80-5.74(m,1H),5.28-5.08(m,2H),4.76(s,2H),4.06(td,J=9.3,5.7Hz,1H),3.73(td,J=9.3,5.4Hz,1H),2.72-2.58(m,2H),2.59-2.43(m,1H),2.34-2.23(m,1H).(没有观察到三个可交换的质子)。

[0962] 实施例27

[0963] 化合物303的制备



[0964]



[0965] 步骤1:(外消旋-(1S,6S)-6-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0966] 在-78℃下,向(2-((1S,6S)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)环己-3-烯-1-基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(70mg,0.1mmol)(根据实施例13的程序制备)的THF(1.0mL)溶液中,滴加双(三甲硅基)酰胺钠(1.0mol/L)的THF溶液(0.12mL,0.12mmol,1.2当量),然后加入三氟甲磺酸甲酯(24.5mg,0.15mmol,1.5当量)。将反应在-50℃下搅拌1小时,然后用饱和NH_4Cl水溶液猝灭。用水、盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥并蒸发。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-100%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到(外消旋-(1S,6S)-6-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-碘噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(53.7mg,75%产率)。MS m/z 716.1 $[M+H]^+$。

[0967] 步骤2:(外消旋-(1S,6S)-6-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-(4-羟基丁-1-炔-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0968] 按照实施例19的步骤1中描述的一般程序添加炔基,得到(外消旋-(1S,6S)-6-(7-((叔丁氧基羰基)(噻吩-2-基甲基)氨基)-5-氯-3-(4-羟基丁-1-炔-1-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)环己-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(42.3mg,86%产率)。MS m/z 658.2 $[M+H]^+$。

[0969] 步骤3:4-(5-氯-2-(外消旋-(1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-基)丁-3-炔-1-醇

[0970] 按照实施例19的步骤2中描述的一般程序除去Boc基团,得到4-(5-氯-2-(外消旋-(1S,6S)-6-(甲氨基)环己-3-烯-1-基)-7-((噻吩-2-基甲基)氨基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-

基)丁-3-炔-1-醇(17.7mg,60%产率)。MS m/z 458.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ:7.30(dd,J=5.1,1.3Hz,1H),7.09(dd,J=3.6,1.3Hz,1H),6.98(dd,J=5.1,3.6Hz,1H),6.62(s,1H),5.93(d,J=10.3Hz,1H),5.81(d,J=10.3Hz,1H),4.76(s,2H),3.95-3.84(m,2H),3.81(t,J=6.1Hz,2H),2.77(t,J=6.1Hz,2H),2.74(s,3H),2.70-2.60(m,3H),2.42-2.30(m,1H).(没有观察到三个可交换的质子。

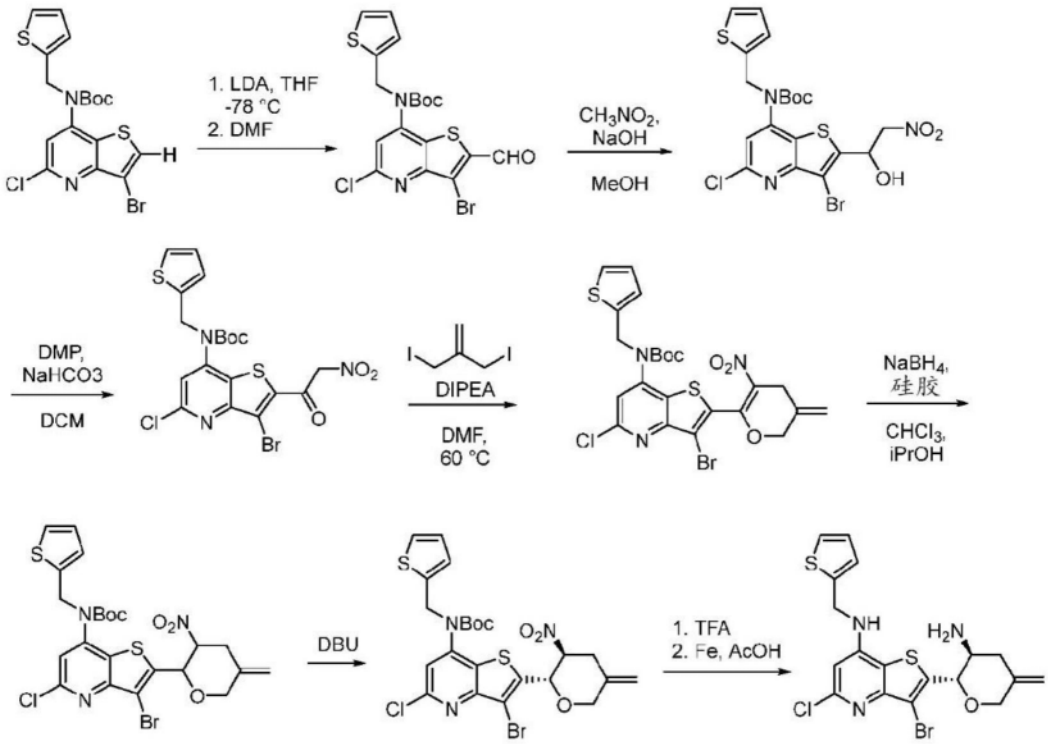
[0971] 根据实施例27,通过替换适当的原料、试剂、反应条件,再根据需要进行手性SFC拆分,制备了以下化合物。

[0972]

化合物	光谱数据
288	MS m/z 472.**1** [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.93 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.95 – 3.78 (m, 2H), 3.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.72 – 2.60 (m, 5H), 2.42 – 2.30 (m, 1H), 1.88 (tt, J = 6.6, 6.6 Hz, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
264	MS m/z 474.1 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.66 – 3.52 (m, 1H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 2.70 – 2.66 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.15 – 2.10 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 4H), 1.60 – 1.45 (m, 3H). (没有观察到三个可交换的质子).
293	MS m/z 473.1 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.28 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 5.2, 3.4 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 2H), 3.93 – 3.80 (m, 2H), 3.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.69 – 2.58 (m, 5H), 2.40 – 2.32 (m, 1H), 1.88 (tt, J = 6.6, 6.6 Hz, 2H). (没有观察到三个可交换的质子).
309	MS m/z 476.1 [M+H]$^+$; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 7.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 2H), 3.68 (td, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 2.72 – 2.65 (m, 5H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.00 – 1.79 (m, 5H). (没有观察到三个可交换的质子).
387	MS *m/z* [M+H]$^+$ 515.9; ^{1}H NMR (甲醇-d_4) δ: 8.43 (s, 1H), 7.20 (dt, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.92 – 6.81 (m, 1H), 6.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.35 – 3.26 (m, 1H), 2.55 – 2.44 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.09 (d, J = 17.9 Hz, 1H). 甲酸盐, (没有观察到两个可交换的质子).

[0973] 实施例28

[0974] 化合物259的制备

[0975] 

[0976] 步骤1:(3-溴-5-氯-2-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0977] 在-78℃下,向N-(3-溴-5-氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(5g,11mmol)(根据WO2020/17430中描述的程序制备)的THF(50mL)溶液中,加入2M二异丙基氨基锂(6mL,1.2当量)并搅拌1小时,随后在-78℃下加入DMF(2.4g)。在-78℃下再搅拌3小时后,用饱和NH_4Cl水溶液猝灭反应混合物,并用EtOAc(2×100mL)萃取。用Na_2SO_4干燥合并的有机物,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱(DCM/PE 1:3)纯化粗残余物,得到淡黄色固体的(3-溴-5-氯-2-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(5.1g,96%)。MS m/z 488.8$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:10.32(s,1H),7.23(d,J=7.1Hz,2H),6.87(dd,J=4.9,3.6Hz,1H),6.81(d,J=3.3Hz,1H),5.06(s,2H),1.47(s,9H)。

[0978] 步骤2:(3-溴-5-氯-2-(1-羟基-2-硝基乙基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0979] 向冷却至-10℃的NaOH(1M水溶液,36mL)的MeOH(120mL)溶液中,加入(3-溴-5-氯-2-甲酰基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(14.4g,30mmol),随后滴加硝基甲烷(2.16g,30mmol,1.0当量)的MeOH(50mL)溶液。在0℃下搅拌1小时后,将反应混合物倒入水(300mL)中,用EtOAc(3×400mL)萃取。用盐水(500mL)洗涤合并的有机相,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE 0-15%梯度)纯化粗残余物,得到黄色油状的(3-溴-5-氯-2-(1-羟基-2-硝基乙基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(13.3g,82%)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ:7.23(dd,J=5.1,1.1Hz,1H),6.88(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.80(d,J=2.6Hz,1H),5.95(dd,J=6.4,3.3Hz,1H),5.09-4.96(m,2H),4.78(dd,J=13.5,2.6Hz,1H),4.60(dd,J=13.5,9.6Hz,1H),4.17(t,J=8.2Hz,1H),1.48(s,9H)。

[0980] 步骤3:(3-溴-5-氯-2-(2-硝基乙酰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲

基)氨基甲酸叔丁酯

[0981] 向冷却至0℃的N-[3-溴-5-氯-2-(1-羟基-2-硝基-乙基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(13.3g,24mmol)的DCM(130mL)溶液中,加入Na_2CO_3(3.98g,48mmol,2当量)和戴斯-马丁氧化剂(15.1g,35.6mmol,1.5当量)。在0℃下搅拌3小时后,加入己烷(400mL),溶液在室温下搅拌10分钟。然后过滤溶液,滤液真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE,0-20%梯度)纯化粗残余物,得到黄色固体的N-[3-溴-5-氯-2-(2-硝基乙酰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(11g,83%)。MS m/z548.0$[M+H]^+$。

[0982] 步骤4:(3-溴-5-氯-2-(3-亚甲基-5-硝基-3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0983] 向N-[3-溴-5-氯-2-(2-硝基乙酰基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(11g,20.12mmol)的DMF(110mL)溶液中,加入3-碘-2-(碘甲基)丙-1-烯(11.55g,37.51mmol,1.9当量)和DIPEA(6.49g,50.2mmol,2.5当量)。在60℃下搅拌2小时后,将反应混合物冷却至室温,用水(100mL)稀释。用EtOAc(3×100mL)萃取水相,用盐水洗涤合并的有机物,用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE 0-20%梯度)纯化粗残余物,得到无色油状的N-[3-溴-5-氯-2-(5-亚甲基-3-硝基-4H-吡喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(5.5g,46%)。MS m/z 599.7$[M+H]^+$。

[0984] 步骤5:(3-溴-5-氯-2-(5-亚甲基-3-硝基四氢-2H-吡喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0985] 在25℃下,向N-[3-溴-5-氯-2-(5-亚甲基-3-硝基-4H-吡喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]-N-(2-噻吩基甲基)氨基甲酸叔丁酯(5.5g,9.2mmol)在氯仿(165mL)和2-丙醇(33mL)中的溶液中,加入硅胶(14.6g)和$NaBH_4$(1.3g,34mmol,3.7当量)。在室温下搅拌2小时后,用NH_4Cl水溶液(1M,100mL)猝灭反应混合物,用水稀释,用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机物用Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE 0-20%梯度)纯化粗残余物,得到非对映异构体的混合物(3-溴-5-氯-2-(5-亚甲基-3-硝基四氢-2H-吡喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.7g,2.0mmol,67%)。MS m/z 602.0$[M+H]^+$。

[0986] 步骤6:(3-溴-5-氯-2-((2S,3S)-5-亚甲基-3-硝基四氢-2H-吡喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯

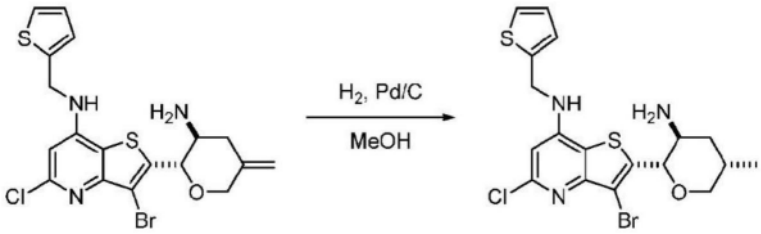
[0987] 在0℃和N_2下,向(3-溴-5-氯-2-(5-亚甲基-3-硝基四氢-2H-吡喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(680mg,1.1mmol)的THF(20mL)溶液中,滴加2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂(86mg,0.56mmol,0.5当量)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后用水(50mL)猝灭反应,用EtOAc(50mL×2)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱(EA/PE 0-20%梯度)纯化粗残余物,得到白色固体的(3-溴-5-氯-2-((2S,3S)-5-亚甲基-3-硝基四氢-2H-吡喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(260mg,38%)。MS m/z 602.0$[M+H]^+$。

[0988] 步骤7:外消旋-2-((2S,3S)-3-氨基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0989] 在25℃下,向得到(3-溴-5-氯-2-((2S,3S)-5-亚甲基-3-硝基四氢-2H-吡喃-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)(噻吩-2-基甲基)氨基甲酸叔丁酯(1g,2mmol)在EtOH(15mL)和AcOH(5mL)的溶液中,加入铁(1.55g,28mmol,2.9当量)。在65℃下搅拌12小时后,将反应混合物冷却至室温,过滤,用DCM(50mL×2)冲洗。浓缩滤液,通过硅胶柱色谱(MeOH/DCM 0-10%梯度)纯化粗残余物,得到黄色固体外消旋-2-((2S,3S)-3-氨基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(870mg,92%)。MS m/z 471.8[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ:7.29(dd,J=5.1,1.2Hz,1H),7.08(dd,J=3.5,1.0Hz,1H),6.97(dd,J=5.1,3.5Hz,1H),6.63(s,1H),5.14(t,J=12.2Hz,3H),4.76(s,2H),4.41(d,J=12.6Hz,1H),4.26(d,J=12.7Hz,1H),3.46(ddd,J=11.7,9.7,4.7Hz,1H),2.95(dd,J=13.5,4.0Hz,1H),2.66(d,J=12.3Hz,1H)(没有观察到三个可交换的质子)。

[0990] 实施例29

[0991] 化合物284的制备

[0992] 

[0993] 步骤1:外消旋-2-((2S,3S,5S)-3-氨基-5-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺

[0994] 向1.0mL外消旋-2-((2S,3S)-3-氨基-5-亚甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(23.6mg,0.05mmol)(根据实施例28的程序制备)的MeOH溶液中,加入Pd/C(10wt.%负载,10.6mg,0.01mmol,0.2当量)。使用氢气球向反应混合物喷射氢气5分钟。然后让反应在室温下在氢气球下搅拌2小时。滤出催化剂并用MeOH洗涤。将混合物浓缩并通过硅胶快速柱色谱纯化,用0-40%甲醇的DCM溶液洗脱,得到外消旋-2-((2S,3S,5S)-3-氨基-5-甲基四氢-2H-吡喃-2-基)-3-溴-5-氯-N-(噻吩-2-基甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-胺(20.8mg,88%产率)。MS m/z 472.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(甲醇-d_4)δ:7.30(dd,J=5.1,1.3Hz,1H),7.12-7.06(m,1H),6.98(dd,J=5.1,3.6Hz,1H),6.64(s,1H),4.98(d,J=9.4Hz,1H),4.77(s,2H),3.88-3.83(m,2H),3.73-3.59(m,1H),2.24-2.14(m,1H),2.14-2.00(m,2H),1.28(d,J=7.1Hz,3H).(没有观察到三个可交换的质子).

[0995] 生物学实施例

[0996] 以下体外生物学实施例证明了本说明书的化合物用于治疗SCA3的有效性。

[0997] 为了更详细地描述和帮助理解本说明书,提供了以下非限制性的生物学实施例以更全面地说明本说明书的范围,但不应被解释为具体限制其范围。本领域技术人员能够确定的现在已知或以后开发的本说明书的这种变型被认为落在本说明书的范围内,并在下文中要求保护。

[0998] 实施例1

[0999] 内源性总ATXN3(tATXN3)蛋白分析

[1000] 在4℃下,用溶于PBS的浓度为0.5μg/mL的Ataxin3小鼠单克隆抗体(Invitrogen,MA3-082)包被Meso-Scale Discovery(MSD)96孔板或384孔板过夜(每孔30μL)。然后用300μ

L洗涤缓冲液(0.05%TWEEN®-20,聚乙二醇脱水山梨醇单月桂酸酯,溶于PBS中)洗涤孔板三次,室温下旋转振荡封闭(Meso Scale Diagnostics,R93BA-1;5%BSAPBS溶液)孔板2h,然后用洗涤缓冲液洗涤三次。

[1001] 将测试化合物在100%DMSO中连续稀释3.16倍以获得7点浓度曲线。通过液体处理器将0.5μL稀释化合物的等分试样转移至96孔平底板上。还将0.5μL DMSO的等分试样转移至不同的孔中,并用作对照。为每个化合物浓度和DMSO对照设置了重复样品。

[1002] 将细胞解冻,并在细胞培养基(DMEM、10%FBS和1%抗生素混合物)中孵育72小时。将细胞用胰蛋白酶消化、计数,并在细胞培养基中重悬至100,000细胞/mL的浓度。将100μL的细胞悬浮液等分试样以每孔10,000个细胞的密度平铺在含有化合物的96孔微量滴定板中,并在细胞培养箱(37℃,5%CO_2,100%相对湿度)中孵育。48小时后,除去培养基,向每孔中的细胞加入50-100μL含有1X halt蛋白酶抑制剂混合物(Thermo Scientific,Halt™Protease Inhibitor Cocktail,78430)的裂解缓冲液(Meso Scale Diagnostics,R60TX-2),以提供"细胞裂解物"。将板放在4℃的振荡器上30分钟,然后在-80℃下储存。

[1003] 将细胞裂解物样品(25μL)转移至包被有抗体的MSD板上,并在4℃下孵育过夜。在除去裂解物后,用洗涤缓冲液洗涤板三次,并将25μL的Ataxin 3重组兔单克隆抗体(Invitrogen,#702788)二抗(在0.05%TWEEN®-20的封闭缓冲液中稀释至0.25μg/mL)加入每个孔中,并在室温下振荡孵育1-2h。与二抗孵育后,用洗涤缓冲液冲洗孔,然后向每个孔中加入25μL抗兔抗体山羊(Anti Rabbit Antibody Goat)SULFO-TAG标记的(Meso Scale Diagnostics,R32AB-1)检测抗体(在0.05%TWEEN®-20封闭缓冲液中稀释至0.25μg/mL),并在室温下振荡孵育1小时。用洗涤缓冲液冲洗三次后,将150μL含表面活性剂的读取缓冲液T(含三丙胺的tris基缓冲液,Meso Scale Diagnostics,R92TC-1)加入到每个空孔中,并根据制造商为96孔或384孔板提供的说明书,在SI 6000成像仪(MSD)上对板成像。表1显示了测试的代表性化合物的平均IC_{50}值(μM)。

[1004] 平均IC_{50}>1μM用一颗星(*)表示,在>0.3μM至≤1μM之间用两颗星(**)表示,在>0.03μM至≤0.3μM之间用三颗星(***)表示,≤0.03μM用四颗星(****)表示。

[1005] 表1

[1006]

化合物	IC_{50}
1	****
2	*
3	*
4	***
5	*
6	***
7	**
8	****
9	*
10	**
11	**
12	*
13	***
14	*
15	**
16	*

化合物	IC_{50}
153	****
154	*
155	*
156	*
157	*
158	*
159	*
160	*
161	*
162	****
163	***
164	*
165	****
166	***
167	**
168	****

化合物	IC_{50}
305	***
306	***
307	***
308	***
309	***
310	***
311	***
312	***
313	***
314	***
315	***
316	***
317	***
318	***
319	***
320	***

[1007]

化合物	IC_{50}
17	*
18	****
19	***
20	***
21	***
22	**
23	*
24	***
25	***
26	**
27	***
28	*
29	***
30	*
31	*
32	***
33	***
34	****
35	**
36	*
37	**
38	***
39	*
40	***
41	***
42	**
43	*
44	*
45	****
46	*
47	*
48	***
49	*
50	**
51	*
52	*
53	**
54	***

化合物	IC_{50}
169	****
170	****
171	****
172	****
173	****
174	****
175	****
176	****
177	****
178	****
179	****
180	****
181	****
182	****
183	****
184	****
185	****
186	****
187	****
188	****
189	****
190	****
191	****
192	****
193	****
194	****
195	****
196	****
197	****
198	****
199	****
200	****
201	****
202	****
203	****
204	****
205	****
206	****

化合物	IC_{50}
321	***
322	***
323	***
324	***
325	***
326	***
327	***
328	***
329	***
330	***
331	***
332	***
333	***
334	***
335	***
336	***
337	***
338	***
339	***
340	***
341	***
342	***
343	***
344	***
345	***
346	***
347	***
348	***
349	***
350	***
351	***
352	***
353	***
354	***
355	***
356	***
357	***
358	***

[1008]

化合物	IC_{50}
55	***
56	**
57	****
58	*
59	*
60	****
61	*
62	***
63	***
64	*
65	****
66	*
67	**
68	****
69	***
70	*
71	****
72	*
73	**
74	*
75	***
76	*
77	*
78	*
79	***
80	*
81	***
82	**
83	*
84	*
85	*
86	*
87	***
88	*
89	*
90	**
91	*
92	*

化合物	IC_{50}
207	****
208	****
209	****
210	****
211	****
212	****
213	****
214	****
215	****
216	****
217	****
218	****
219	****
220	****
221	****
222	****
223	****
224	****
225	****
226	****
227	****
228	****
229	****
230	****
231	****
232	****
233	****
234	****
235	****
236	****
237	****
238	****
239	****
240	****
241	****
242	****
243	****
244	****

化合物	IC_{50}
359	***
360	***
361	***
362	***
363	***
364	***
365	***
366	***
367	***
368	***
369	***
370	***
371	***
372	***
373	***
374	***
375	***
376	***
377	***
378	***
379	***
380	***
381	***
382	***
383	***
384	***
385	***
386	***
387	***
388	***
389	**
390	**
391	**
392	**
393	**
394	**
395	**
396	**

[1009]

化合物	IC_{50}
93	*
94	**
95	*
96	***
97	*
98	*
99	***
100	*
101	*
102	*
103	*
104	*
105	*
106	*
107	**
108	****
109	***
110	***
111	*
112	*
113	*
114	*
115	****
116	****
117	****
118	**
119	*
120	***
121	*
122	*
123	*
124	*
125	*
126	***
127	***
128	*
129	**
130	***

化合物	IC_{50}
245	****
246	****
247	***
248	***
249	***
250	***
251	***
252	***
253	***
254	***
255	***
256	***
257	***
258	***
259	***
260	***
261	***
262	***
263	***
264	***
265	***
266	***
267	***
268	***
269	***
270	***
271	***
272	***
273	***
274	***
275	***
276	***
277	***
278	***
279	***
280	***
281	***
282	***

化合物	IC_{50}
397	**
398	**
399	**
400	**
401	*
402	****
403	**
404	***
405	****
406	***
407	***
408	***
409	***
410	***
411	***
412	**
413	***
414	**
415	**
416	***
417	****
418	***
419	***
420	***
421	****
422	***
423	***
424	***
425	*
426	**
427	***
428	**
429	****
430	***
431	****
432	***
433	***
434	***

[1010]

化合物	IC_{50}
131	*
132	**
133	****
134	*
135	*
136	****
137	*
138	***
139	***
140	**
141	*
142	*
143	****
144	****
145	*
146	*
147	*
148	*
149	***
150	***
151	***
152	***

化合物	IC_{50}
283	***
284	***
285	***
286	***
287	***
288	***
289	***
290	***
291	***
292	***
293	***
294	***
295	***
296	***
297	***
298	***
299	***
300	***
301	***
302	***
303	***
304	***

化合物	IC_{50}
435	***
436	*
437	****
438	**
439	**
440	*
441	***
442	***
443	****
444	*
445	**
446	****
447	**
448	*
449	***
450	**
451	***
452	***
453	**
454	**
455	**

[1011] 实施例2

[1012] RT-qPCR检测定量细胞中ATXN3前mRNA的外显子4跳跃

[1013] 将测试化合物在100％DMSO中连续稀释3.16倍以获得7点浓度曲线。通过液体处理器将0.5μL稀释化合物的等分试样转移至96孔平底板上。还将0.5μL DMSO的等分试样转移至不同的孔中,并用作对照。为每个化合物浓度和DMSO对照设置了重复样品。

[1014] 将细胞解冻,并在细胞培养基(DMEM、10％FBS和1％抗生素混合物)中孵育72小时。将细胞用胰蛋白酶消化、计数,并在细胞培养基中重悬至100,000细胞/mL的浓度。将100μL细胞悬浮液的等分试样以每孔10,000个细胞的密度平铺在含有化合物的96孔微量滴定板中,并在细胞培养箱(37℃,5％CO_2,100％相对湿度)中培养。

[1015] 24小时后,从细胞中吸出培养基,并将50μL RCL2裂解缓冲液(10mM Tris-HCL pH 7.4,150mM NaCl,0.33％IGEPAL®CA-630)加入每个孔中,并在室温下孵育1分钟。加入不含核酸酶的冷冻水(每孔50μL),将板立即转移至冰上。在冰上1分钟后,将板在-80℃冷冻过夜。

[1016] RT-qPCR反应混合物的制备:

试剂	体积（μL）	供应商和货号
RT-PCR 缓冲液（2X）	5.0	Thermo Fisher，4387391
RT-PCR 酶混合物（25X）	0.4	Thermo Fisher，4387391
目标引物/探针（60X）	0.16	Thermo Fisher，4331182
内部 GAPDH 检测（20X）	0.5	
H_2O	1.94	

[1017]

缩写：

GAPDH，甘油醛 3-磷酸脱氢酶

目标：TaqMan 检测 ID Hs00245261_m1

内部 GAPDH 检测：

正向引物–5′caacggatttggtcgtattgg 3′

反向引物–5′tgatggcaacaatatccactttacc 3′

探针（VIC-TAMRA）–5′cgcctggtcaccagggctgct 3′

[1018] 使用液体处理器将2μL/孔的细胞裂解物的等分试样转移至Armadillo 384孔PCR板，该板含有8μL/孔的RT-qPCR反应混合物，该反应混合物如上文详述制备。然后用MicroAmp™光学粘合膜密封该板，接着旋转1分钟，并置于CFX384热循环仪(BioRad)中。

[1019] RT-qPCR在以下温度下进行指定时间：

[1020] 步骤1：48℃(30分钟)

[1021] 步骤2：95℃(10分钟)

[1022] 步骤3：95℃(15秒)

[1023] 步骤4：60℃(1分钟)；

[1024] 然后，重复步骤3和4，总共40个循环。

[1025] 使用等式1和2计算化合物治疗的每种剂量的外显子4跳跃百分比。

[1026] 等式1

[1027] $$相对基因表达 = \frac{2^{-Ct(目标)}}{1.9^{-Ct(GAPDH)}}$$

[1028] 等式2

[1029] $$外显子4\ 跳跃百分比(\%) = 1 - \left[\frac{相对基因表达，化合物}{相对基因表达，DMSO}\right] \times 100$$

[1030] 将数据拟合成剂量反应曲线，并使用XLfit®统计和曲线拟合软件包对IC_{50}进行插值(interpolated)。表2显示了测试的代表性化合物的IC_{50}值(μM)。

[1031] 平均IC_{50}>1μM用一颗星(*)表示，在>0.3μM至≤1μM之间用两颗星(**)表示，在>0.03μM至≤0.3μM之间用三颗星(***)表示，≤0.03μM用四颗星(****)表示。

[1032] 表2

[1033]

化合物	IC_{50}
1	****
2	*
3	*
4	***
5	*
6	***
7	**
8	****
9	**
10	**
11	***
12	*
13	***
14	*
15	**
16	*
17	*
18	****
19	***
20	***
21	***
22	**
23	*
24	***
25	***
26	**
27	****
28	*
29	***
30	*
31	*
32	***
33	***
34	****
35	**
36	*
37	***
38	***

化合物	IC_{50}
153	****
154	*
155	**
156	*
157	*
158	*
159	*
160	*
161	*
162	****
163	****
164	**
165	****
166	***
167	***
168	****
169	****
170	*****
171	****
172	****
173	****
174	****
175	****
176	****
177	****
178	****
179	****
180	****
181	****
182	****
183	****
184	****
185	****
186	****
187	****
188	****
189	****
190	****

化合物	IC_{50}
305	***
306	***
307	***
308	***
309	***
310	***
311	***
312	***
313	***
314	***
315	***
316	***
317	***
318	***
319	***
320	***
321	***
322	***
323	***
324	***
325	***
326	***
327	***
328	***
329	***
330	***
331	***
332	***
333	***
334	***
335	***
336	***
337	***
338	***
339	***
340	***
341	***
342	***

[1034]

化合物	IC_{50}
39	*
40	***
41	***
42	**
43	*
44	*
45	****
46	*
47	**
48	***
49	*
50	***
51	*
52	*
53	**
54	***
55	***
56	***
57	****
58	*
59	**
60	****
61	*
62	****
63	***
64	*
65	****
66	*
67	**
68	****
69	****
70	*
71	****
72	*
73	**
74	*
75	***
76	*

化合物	IC_{50}
191	****
192	****
193	****
194	****
195	****
196	****
197	****
198	****
199	****
200	****
201	****
202	****
203	****
204	****
205	****
206	****
207	****
208	****
209	****
210	****
211	****
212	****
213	****
214	****
215	****
216	****
217	****
218	****
219	****
220	****
221	****
222	****
223	****
224	****
225	****
226	****
227	****
228	****

化合物	IC_{50}
343	***
344	***
345	***
346	***
347	***
348	***
349	***
350	***
351	***
352	***
353	***
354	***
355	***
356	***
357	***
358	***
359	***
360	***
361	***
362	***
363	***
364	***
365	***
366	***
367	***
368	***
369	***
370	***
371	***
372	***
373	***
374	***
375	***
376	***
377	***
378	***
379	***
380	***

[1035]

化合物	IC_{50}
77	**
78	*
79	***
80	*
81	***
82	**
83	*
84	*
85	*
86	*
87	***
88	*
89	*
90	**
91	*
92	*
93	*
94	***
95	*
96	***
97	*
98	*
99	***
100	*
101	*
102	*
103	*
104	*
105	*
106	*
107	**
108	****
109	***
110	****
111	**
112	*
113	*
114	*

化合物	IC_{50}
229	****
230	****
231	****
232	****
233	****
234	****
235	****
236	****
237	****
238	***
239	****
240	****
241	****
242	****
243	****
244	****
245	****
246	***
247	***
248	***
249	****
250	***
251	****
252	****
253	****
254	***
255	****
256	****
257	****
258	****
259	***
260	****
261	***
262	***
263	***
264	****
265	****
266	***

化合物	IC_{50}
381	***
382	***
383	***
384	***
385	***
386	***
387	**
388	***
389	**
390	***
391	**
392	***
393	****
394	**
395	***
396	***
397	**
398	***
399	**
400	**
401	**
402	****
403	***
404	***
405	****
406	****
407	***
408	***
409	***
410	***
411	***
412	**
413	***
414	***
415	**
416	***
417	****
418	***

[1036]

化合物	IC_{50}
115	****
116	****
117	****
118	**
119	*
120	***
121	*
122	*
123	*
124	*
125	*
126	***
127	***
128	*
129	***
130	***
131	*
132	*
133	****
134	*
135	*
136	****
137	*
138	**
139	****
140	**
141	*
142	*
143	****
144	****
145	***
146	*
147	*
148	*
149	***
150	***
151	***
152	***

化合物	IC_{50}
267	***
268	***
269	***
270	***
271	***
272	***
273	****
274	***
275	***
276	***
277	****
278	***
279	***
280	***
281	***
282	***
283	***
284	***
285	***
286	***
287	***
288	***
289	***
290	***
291	***
292	***
293	***
294	***
295	***
296	***
297	***
298	***
299	***
300	***
301	***
302	***
303	***
304	***

化合物	IC_{50}
419	***
420	***
421	****
422	***
423	****
424	****
425	**
426	***
427	****
428	**
429	****
430	***
431	****
432	***
433	***
434	***
435	****
436	**
437	****
438	***
439	**
440	**
441	***
442	***
443	****
444	**
445	**
446	****
447	**
448	***
449	**
450	**
451	***
452	***
453	**
454	**
455	**

[1037] 不论本文引用的文献是否被具体和单独地表示为通过引用并入,本文引用的所有文献都通过引用并入本申请,用于任何和所有目的,其程度如同每个单独的参考文献在本

文中被完全阐述。

[1038] 现在已经完全描述了权利要求的主题,本领域普通技术人员将理解,在不影响主题的范围或本文描述的特定方面的情况下,可以在广泛的等同范围内执行相同的内容。旨在将所附权利要求解释为包括所有这些等同物。