



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110612299 A

(43)申请公布日 2019.12.24

(21)申请号 201880030982.5

伊莎贝尔·利奥蒂尔

(22)申请日 2018.05.17

达维德·波齐

(30)优先权数据

西尔维娅·理查德-比尔德斯滕

PCT/EP2017/061989 2017.05.18 EP

赫尔夫·斯恩德特

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

蒂埃里·西弗朗

2019.11.11

(74)专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 李献忠 张静

(86)PCT国际申请的申请数据

(51)Int.Cl.

PCT/EP2018/062844 2018.05.17

C07D 413/14(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

C07D 405/12(2006.01)

W02018/210988 EN 2018.11.22

C07D 409/04(2006.01)

(71)申请人 爱杜西亚药品有限公司

C07D 409/12(2006.01)

地址 瑞士阿施维尔

A61K 31/506(2006.01)

(72)发明人 克里斯多夫·博斯

A61P 35/00(2006.01)

奥利维尔·康明比欧夫

权利要求书31页 说明书225页

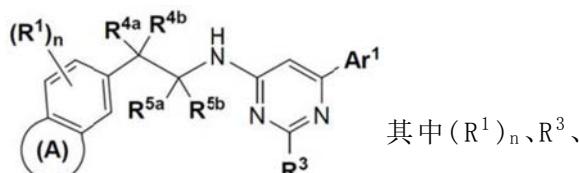
海因茨·弗雷兹

(54)发明名称

作为PGE2受体调节剂的嘧啶衍生物

(57)摘要

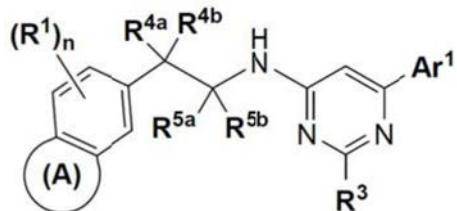
本发明涉及式(I)的嘧啶衍生物，



式(I)

R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>及Ar<sup>1</sup>如本说明书中所描述，及其通过调节包含肿瘤中免疫系统的再活化的免疫反应来治疗癌症的用途。本发明还涉及新颖的式(II)的苯并呋喃及苯并噻吩衍生物及其作为药剂的用途、其制备方法、其医药学上可接受的盐及其作为药剂的用途、含有一或多种式(I)化合物的医药组合物且尤其涉及其作为前列腺素2受体EP2及/或EP4的调节剂的用途。

## 1. 一种式(I)化合物,



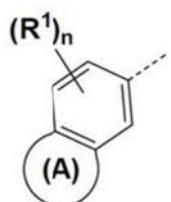
式(I)

其用于治疗癌症,其中通过调节包含肿瘤中的免疫系统的再活化的免疫反应来治疗该癌症;

其中,该化合物任选地与一或多种化学疗法药剂及/或放射疗法及/或靶向疗法组合使用;

其中在式(I)化合物中:

以下片段中的环(A):



表示芳族5或6元环或非芳族5至7元环,该环(A)与苯基稠合,其中该环(A)独立地任选地含有一个或两个独立地选自氮、氧及硫的杂原子;其中该片段任选地经(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>取代;其中(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>表示一、二、三或四个任选的取代基,其中所述取代基R<sup>1</sup>独立地选自(C<sub>1-3</sub>)烷基、(C<sub>2-3</sub>)烯基、(C<sub>2-3</sub>)炔基、(C<sub>1-3</sub>)烷氧基、卤素、-S-(C<sub>1-3</sub>)烷基、(C<sub>1-3</sub>)氟烷基、(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基、氰基、氧代基、-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>,其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基;

R<sup>3</sup>表示氢、甲基或三氟甲基;

R<sup>4a</sup>及R<sup>4b</sup>独立地表示氢、甲基,或R<sup>4a</sup>及R<sup>4b</sup>与其所连接的碳原子共同表示环丙-1,1-二基;

R<sup>5a</sup>及R<sup>5b</sup>独立地表示氢、甲基,或R<sup>5a</sup>及R<sup>5b</sup>与其所连接的碳原子共同表示环丙-1,1-二基;

Ar<sup>1</sup>表示

苯基,或5或6元杂芳基;其中该苯基或5或6元杂芳基独立地经单、双或三取代,其中取代基独立地选自

(C<sub>1-6</sub>)烷基;

(C<sub>1-4</sub>)烷氧基;

(C<sub>1-3</sub>)氟烷基,其中该(C<sub>1-3</sub>)氟烷基任选地经羟基取代;

(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基;

卤素;

氰基;

(C<sub>3-6</sub>)环烷基,其中该(C<sub>3-6</sub>)环烷基未经取代或经氨基单取代;

含有环氧原子的(C<sub>4-6</sub>)环烷基,其中该含有环氧原子的(C<sub>4-6</sub>)环烷基未经取代或经羟基单取代;

(C<sub>3-6</sub>) 环烷基-氧基；

羟基；

-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>，其中

X<sup>1</sup>表示直接键、(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基、-0-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\*、-NH-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\*、-S-CH<sub>2</sub>-\*、-CF<sub>2</sub>-、-CH=CH-、乙烯-1,1-二基、-CH≡CH-、-NH-CO-\*、-CO-或(C<sub>3-5</sub>) 亚环烷基；其中星号指示连接至-CO-R<sup>01</sup>基团的键；及

R<sup>01</sup>表示

-OH；

-0-(C<sub>1-4</sub>) 烷基；

-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup>，其中R<sup>S3</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基；(C<sub>3-6</sub>) 环烷基，其中该(C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子；(C<sub>3-6</sub>) 环烷基-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基，其中该(C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子；(C<sub>1-3</sub>) 氟烷基；或-NH<sub>2</sub>；

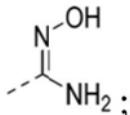
-0-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>04</sup>，其中R<sup>04</sup>表示羟基，或(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基，或-N[(C<sub>1-4</sub>) 烷基]<sub>2</sub>；

-0-CH<sub>2</sub>-0-CO-R<sup>05</sup>，其中R<sup>05</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基或(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基；

-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1-4</sub>) 烷基]<sub>2</sub>；或

(5-甲基-2-氧代基-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基氨基-；

-CO-CH<sub>2</sub>-OH；



2-羟基-3,4-二氧代基-环丁-1-烯基；

羟基-(C<sub>1-4</sub>) 烷基；

二羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷基；

羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷氧基；

(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基-(C<sub>2-4</sub>) 烷氧基；

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>，其中r表示整数0或1；且其中R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷基、(C<sub>1-3</sub>) 烷氧基-(C<sub>2-4</sub>) 烷基或羟基；

-X<sup>2</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>，其中X<sup>2</sup>表示-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-，其中m表示整数0或1；或X<sup>2</sup>表示-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*，其中星号指示连接至-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>基团的键；且其中

R<sup>N1</sup>及R<sup>N2</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基-(C<sub>2-4</sub>) 烷基、(C<sub>3-6</sub>) 环烷基或(C<sub>2-3</sub>) 氟烷基；

或R<sup>N1</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>) 烷基且R<sup>N2</sup>独立地表示-CO-H、-CO-(C<sub>1-3</sub>) 烷基、-CO-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-OH或-CO-O-(C<sub>1-3</sub>) 烷基；

或R<sup>N1</sup>及R<sup>N2</sup>与其所连接的氮共同形成任选地含有一个环氧或环硫原子的4、5或6元饱和环，其中该环未经取代，或经环碳原子上的氧代基单取代，或经环硫原子上的氧代基双取代；

-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>，其中R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>) 烷基；

-SO<sub>2</sub>-R<sup>S1</sup>，其中R<sup>S1</sup>表示羟基、(C<sub>1-4</sub>) 烷基或-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>，其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-3</sub>) 烷基；

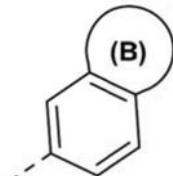
$-\text{S}-\text{R}^{\text{S}2}$ , 其中 $\text{R}^{\text{S}2}$ 表示 $(\text{C}_{1-4})$ 烷基、任选地含有一个环氧原子的 $(\text{C}_{3-6})$ 环烷基;

$-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$ , 其中 $q$ 表示整数0、1或2; 且其中 $\text{HET}^1$ 表示5-氧化基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-氧化基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基或5-硫代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基;

$-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$ , 其中 $p$ 表示整数0或1; 且其中 $\text{HET}$ 表示5或6元杂芳基, 其中该5或6元杂芳基未经取代, 或经单取代或经双取代, 其中取代基独立地选自 $(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $(\text{C}_{1-4})$ 烷氧基、 $-\text{COOH}$ 、羟基、羟基- $(\text{C}_{1-3})$ 烷基、任选地含有一个环氧原子的 $(\text{C}_{3-5})$ 环烷基或 $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$ , 其中 $\text{R}^{\text{N}9}$ 及 $\text{R}^{\text{N}10}$ 独立地表示氢、 $(\text{C}_{1-3})$ 烷基或羟基- $(\text{C}_{2-4})$ 烷基;

或 $\text{Ar}^1$ 表示8至10元双环杂芳基; 其中该8至10元双环杂芳基独立地未经取代、经单取代或经双取代, 其中取代基独立地选自 $(\text{C}_{1-4})$ 烷基;  $(\text{C}_{1-4})$ 烷氧基;  $(\text{C}_{1-3})$ 氟烷基;  $(\text{C}_{1-3})$ 氟烷氧基; 卤素; 氰基; 羟基, 或 $-(\text{C}_{0-3})$ 亚烷基- $\text{COOR}^{\text{O}2}$ , 其中 $\text{R}^{\text{O}2}$ 表示氢或 $(\text{C}_{1-4})$ 烷基;

或 $\text{Ar}^1$ 表示结构(Ar-III)的基团:

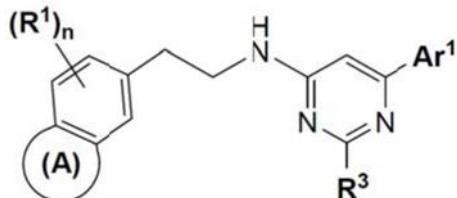


(Ar-III)

其中环(B)表示与苯基稠合的非芳族5或6元环, 其中环(B)包含一个或两个独立地选自氮及氧的杂原子; 其中该环(B)独立地未经取代、经单取代或经双取代, 其中取代基独立地选自氧化基、 $(\text{C}_{1-6})$ 烷基及 $-(\text{C}_{0-3})$ 亚烷基- $\text{COOR}^{\text{O}3}$ , 其中 $\text{R}^{\text{O}3}$ 表示氢或 $(\text{C}_{1-3})$ 烷基;

或其医药学上可接受的盐。

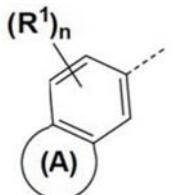
2. 一种式(II)化合物,



式(II)

其中在式(II)化合物中

以下片段中的环(A):



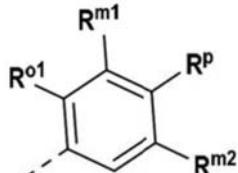
表示芳族5或6元环或非芳族5至7元环, 该环(A)与苯基稠合, 其中该环(A)任选地含有一个或两个独立地选自氮、氧及硫的杂原子; 其中该片段任选地经 $(\text{R}^1)_n$ 取代; 其中 $(\text{R}^1)_n$ 表示一、二、三或四个任选的取代基, 其中所述取代基 $\text{R}^1$ 独立地选自 $(\text{C}_{1-3})$ 烷基、 $(\text{C}_{2-3})$ 烯基、

(C<sub>2-3</sub>) 烷基、(C<sub>1-3</sub>) 烷氧基、卤素、-S-(C<sub>1-3</sub>) 烷基、(C<sub>1-3</sub>) 氟烷基、(C<sub>1-3</sub>) 氟烷氧基、氰基、氧代基、-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>, 其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>) 烷基;

R<sup>3</sup>表示氢或甲基;

Ar<sup>1</sup>表示

结构(Ar-I)的苯基:



(Ar-I)

其中

R<sup>p</sup>表示

含有环氧原子的(C<sub>4-6</sub>)环烷基, 其中该含有环氧原子的(C<sub>4-6</sub>)环烷基未经取代或经羟基单取代;

羟基;

-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>, 其中

X<sup>1</sup>表示直接键、(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基、-O-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\*、-NH-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\*、-S-CH<sub>2</sub>-\*、-CF<sub>2</sub>-、-CH=CH-、乙烯-1,1-二基、-CH≡CH-、-NH-CO-\*、-CO-或(C<sub>3-5</sub>) 亚环烷基; 其中星号指示连接至-CO-R<sup>01</sup>基团的键; 及

R<sup>01</sup>表示

-OH;

-O-(C<sub>1-4</sub>) 烷基;

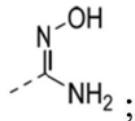
-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup>, 其中R<sup>S3</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基; (C<sub>3-6</sub>) 环烷基, 其中该(C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子; (C<sub>3-6</sub>) 环烷基-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基, 其中该(C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子; (C<sub>1-3</sub>) 氟烷基; 或-NH<sub>2</sub>;

-O-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>04</sup>, 其中R<sup>04</sup>表示羟基, 或(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基, 或-N[(C<sub>1-4</sub>) 烷基]<sub>2</sub>;

-O-CH<sub>2</sub>-O-CO-R<sup>05</sup>, 其中R<sup>05</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基或(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基;

-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1-4</sub>) 烷基]<sub>2</sub>; 或

(5-甲基-2-氧代基-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基氨基-;



2-羟基-3,4-二氧代基-环丁-1-烯基;

羟基-(C<sub>1-4</sub>) 烷基;

羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷氧基;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>, 其中r表示整数0或1; 且其中R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷基、(C<sub>1-3</sub>) 烷氧基-(C<sub>2-4</sub>) 烷基或羟基;

-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>, 其中R<sup>N1</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>) 烷基且R<sup>N2</sup>独立地表示-CO-H、-CO-(C<sub>1-3</sub>) 烷基或-

CO- (C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-OH;

-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>, 其中R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>独立地表示氢或 (C<sub>1-4</sub>) 烷基;

-SO<sub>2</sub>-R<sup>S1</sup>, 其中R<sup>S1</sup>表示 (C<sub>1-4</sub>) 烷基, 或-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>, 其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或 (C<sub>1-3</sub>) 烷基;

- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-HET<sup>1</sup>, 其中q表示整数0、1或2; 且其中HET<sup>1</sup>表示5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-氧代基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基或5-硫代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基;

- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET, 其中p表示整数0或1; 且其中HET表示5元杂芳基, 其中该5元杂芳基未经取代, 或经单取代或经双取代, 其中取代基独立地选自 (C<sub>1-4</sub>) 烷基、(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基、-COOH、羟基、羟基-(C<sub>11-3</sub>) 烷基、任选地含有一个环氧原子的 (C<sub>3-5</sub>) 环烷基或-NR<sup>N9</sup>R<sup>N10</sup>, 其中R<sup>N9</sup>及R<sup>N10</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-3</sub>) 烷基或羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷基;

R<sup>m1</sup>表示

氢;

(C<sub>1-6</sub>) 烷基;

(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基;

(C<sub>1-3</sub>) 氟烷基;

(C<sub>1-3</sub>) 氟烷氧基;

卤素;

(C<sub>3-6</sub>) 环烷基;

(C<sub>3-6</sub>) 环烷基-氧基;

羟基;

羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷氧基;

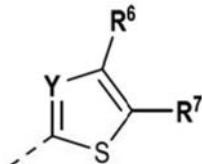
-X<sup>2</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>, 其中X<sup>2</sup>表示直接键; 或X<sup>2</sup>表示-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*, 其中星号指示连接至-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>基团的键; 且其中R<sup>N1</sup>及R<sup>N2</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-4</sub>) 烷基或 (C<sub>3-6</sub>) 环烷基;

-S-R<sup>S2</sup>, 其中R<sup>S2</sup>表示 (C<sub>1-4</sub>) 烷基、任选地含有一个环氧原子的 (C<sub>3-6</sub>) 环烷基;

R<sup>m2</sup>表示氢、甲基、氟或氯; 及

R<sup>o1</sup>表示氢; 或在R<sup>m2</sup>表示氢的情况下, R<sup>o1</sup>表示氢或氟;

或Ar<sup>1</sup>表示结构 (Ar-II) 的5元杂芳基:



(Ar-II)

其中

Y表示CR<sup>8</sup>, 其中R<sup>8</sup>表示氢或卤素; 或Y表示N;

R<sup>7</sup>表示

含有环氧原子的 (C<sub>4-6</sub>) 环烷基, 其中该含有环氧原子的 (C<sub>4-6</sub>) 环烷基未经取代或经羟基单取代;

-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>o1</sup>, 其中

X<sup>1</sup>表示直接键、(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基、-0-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\*、-NH-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\*、-S-CH<sub>2</sub>-\*、-

CF<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-CH≡CH-、-NH-CO-\*、-CO-或(C<sub>3-5</sub>)亚环烷基；其中星号指示连接至-CO-R<sup>01</sup>基团的键；及

R<sup>01</sup>表示

-OH；

-O-(C<sub>1-4</sub>)烷基；

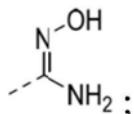
-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup>，其中R<sup>S3</sup>表示(C<sub>1-4</sub>)烷基；(C<sub>3-6</sub>)环烷基，其中该(C<sub>3-6</sub>)环烷基任选地含有环氧原子；(C<sub>3-6</sub>)环烷基-(C<sub>1-3</sub>)亚烷基，其中该(C<sub>3-6</sub>)环烷基任选地含有环氧原子；(C<sub>1-3</sub>)氟烷基；或-NH<sub>2</sub>；

-O-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>04</sup>，其中R<sup>04</sup>表示羟基，或(C<sub>1-4</sub>)烷氧基，或-N[(C<sub>1-4</sub>)烷基]<sub>2</sub>；

-O-CH<sub>2</sub>-O-CO-R<sup>05</sup>，其中R<sup>05</sup>表示(C<sub>1-4</sub>)烷基或(C<sub>1-4</sub>)烷氧基；

-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1-4</sub>)烷基]<sub>2</sub>；或

(5-甲基-2-氧代基-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基氨基-；



2-羟基-3,4-二氧代基-环丁-1-烯基；

羟基-(C<sub>1-4</sub>)烷基；

羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷氧基；

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>，其中r表示整数0或1；且其中R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-4</sub>)烷基、羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基、(C<sub>1-3</sub>)烷氧基-(C<sub>2-4</sub>)烷基或羟基；

-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>，其中R<sup>N1</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基且R<sup>N2</sup>独立地表示-CO-H、-CO-(C<sub>1-3</sub>)烷基或-CO-(C<sub>1-3</sub>)亚烷基-OH；

-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>，其中R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基；

-SO<sub>2</sub>-R<sup>S1</sup>，其中R<sup>S1</sup>表示(C<sub>1-4</sub>)烷基，或-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>，其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-3</sub>)烷基；

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-HET<sup>1</sup>，其中q表示整数0、1或2；且其中HET<sup>1</sup>表示5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-氧代基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基或5-硫代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基；

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET，其中p表示整数0或1；且其中HET表示5元杂芳基，其中该5元杂芳基未经取代，或经单取代或经双取代，其中取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基、-COOH、羟基、羟基-(C<sub>1-3</sub>)烷基、任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-5</sub>)环烷基或-NR<sup>N9</sup>R<sup>N10</sup>，其中R<sup>N9</sup>及R<sup>N10</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-3</sub>)烷基或羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基；

R<sup>6</sup>表示

(C<sub>1-6</sub>)烷基；

(C<sub>1-4</sub>)烷氧基；

(C<sub>1-3</sub>)氟烷基；

(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基；

卤素；

羟基；

(C<sub>3-6</sub>)环烷基；

(C<sub>3-6</sub>) 环烷基-氧基；

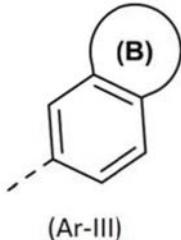
羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷氧基；

-X<sup>2</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>，其中X<sup>2</sup>表示直接键；或X<sup>2</sup>表示-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*，其中星号指示连接至-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>基团的键；且其中R<sup>N1</sup>及R<sup>N2</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-4</sub>) 烷基或(C<sub>3-6</sub>) 环烷基；

-S-R<sup>S2</sup>，其中R<sup>S2</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基、任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-6</sub>) 环烷基；

或Ar<sup>1</sup>表示8至10元双环杂芳基；其中该8至10元双环杂芳基独立地经-(C<sub>0-3</sub>) 亚烷基-COOR<sup>02</sup>单取代，其中R<sup>02</sup>表示氢或(C<sub>1-4</sub>) 烷基；

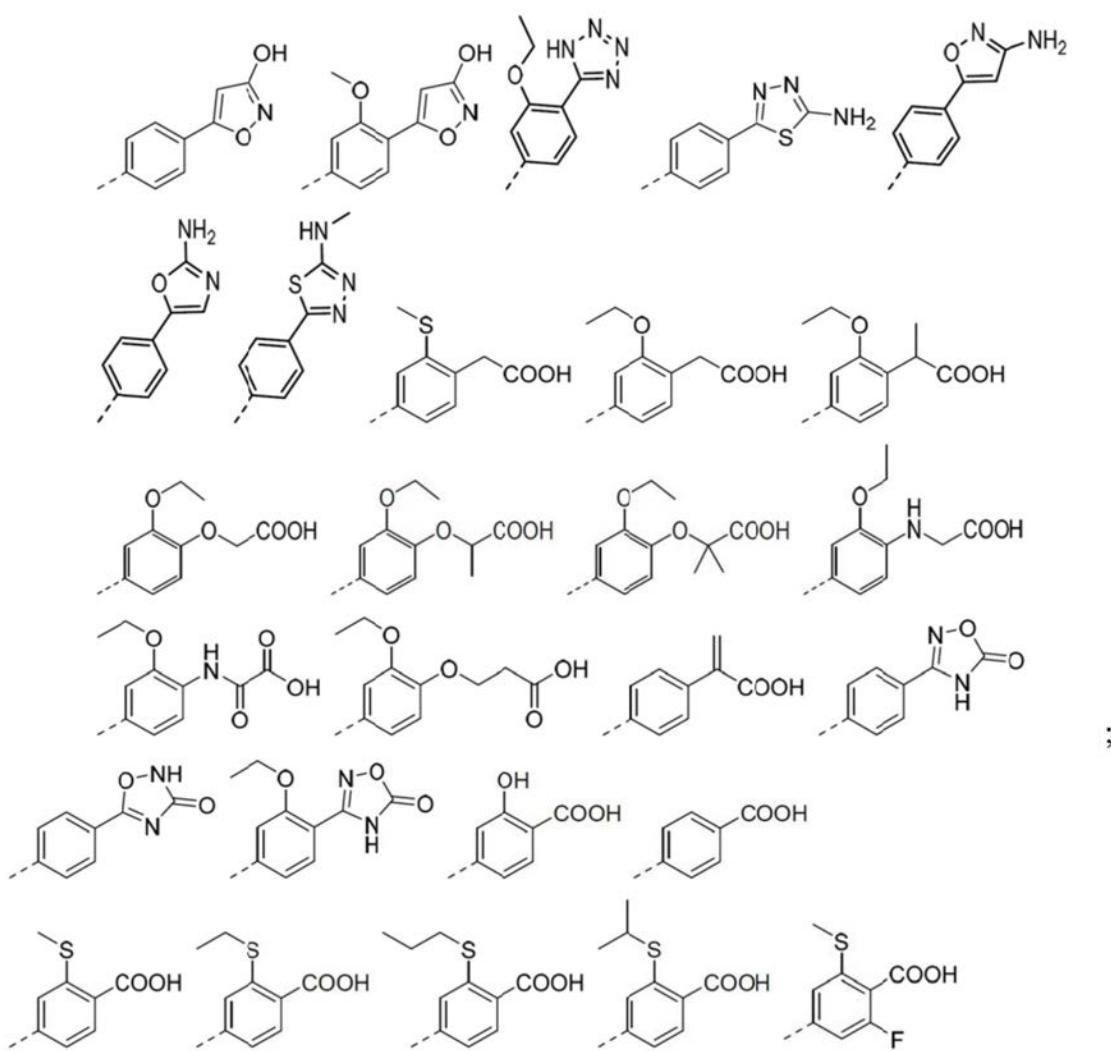
或Ar<sup>1</sup>表示结构(Ar-III)的基团：

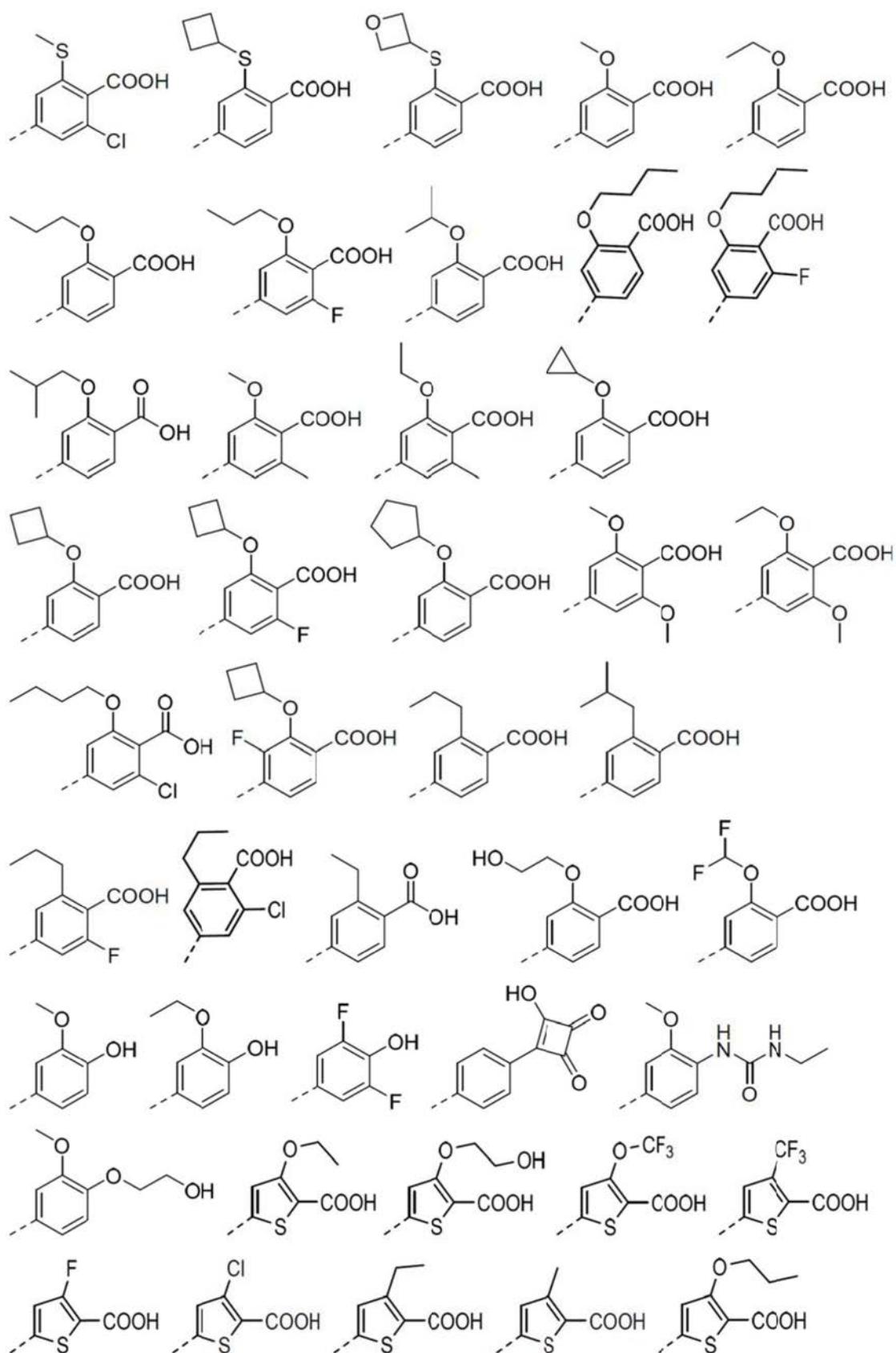


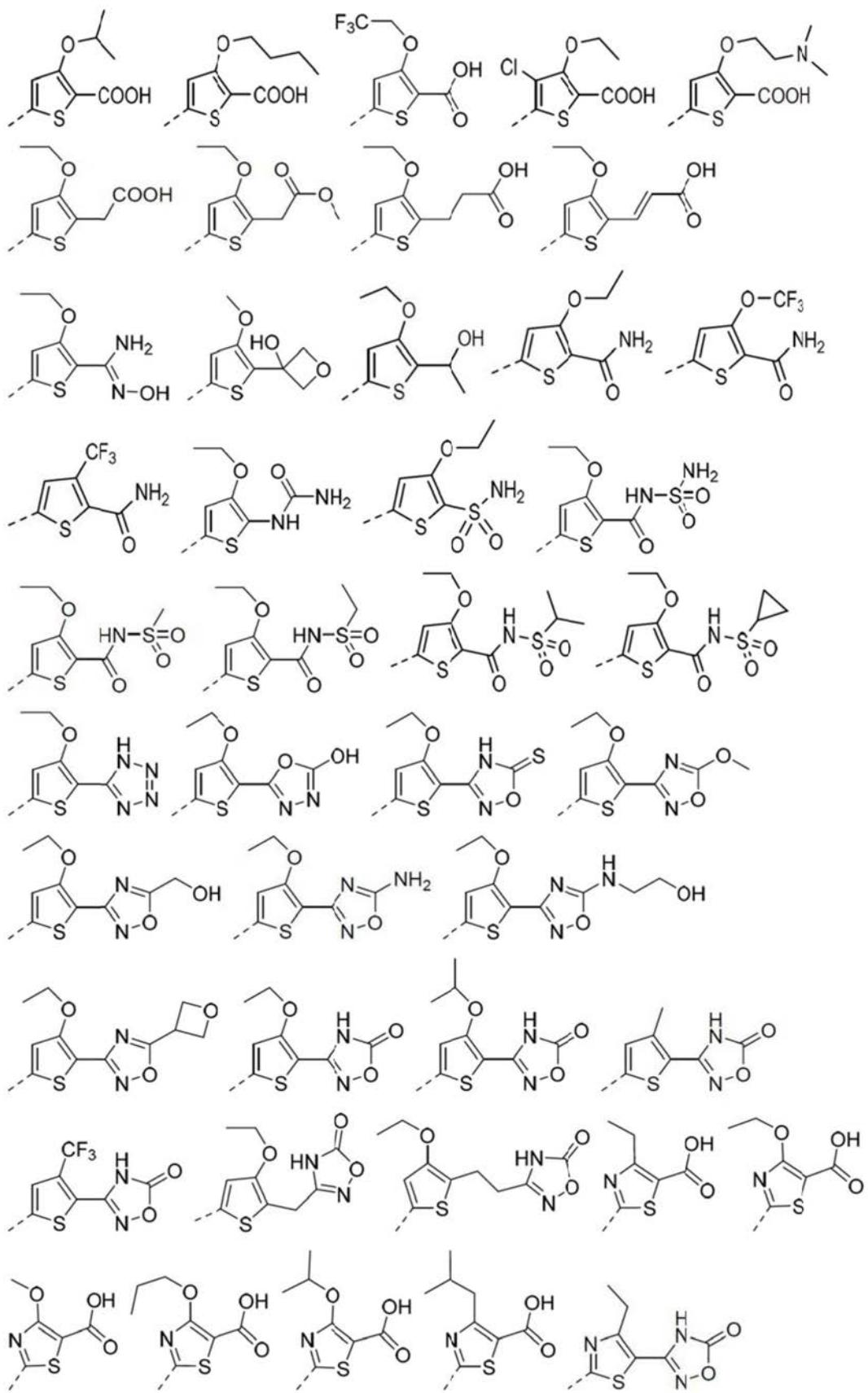
其选自2-氧代基-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-氧代基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-氧代基-2,3-二氢-1H-吲唑-6-基、2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基、1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基、1-氧代基-1,2,3,4-四氢-异喹唑啉-6-基、1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-7-基及1-氧代基-1,2,3,4-四氢-异喹唑啉-7-基；

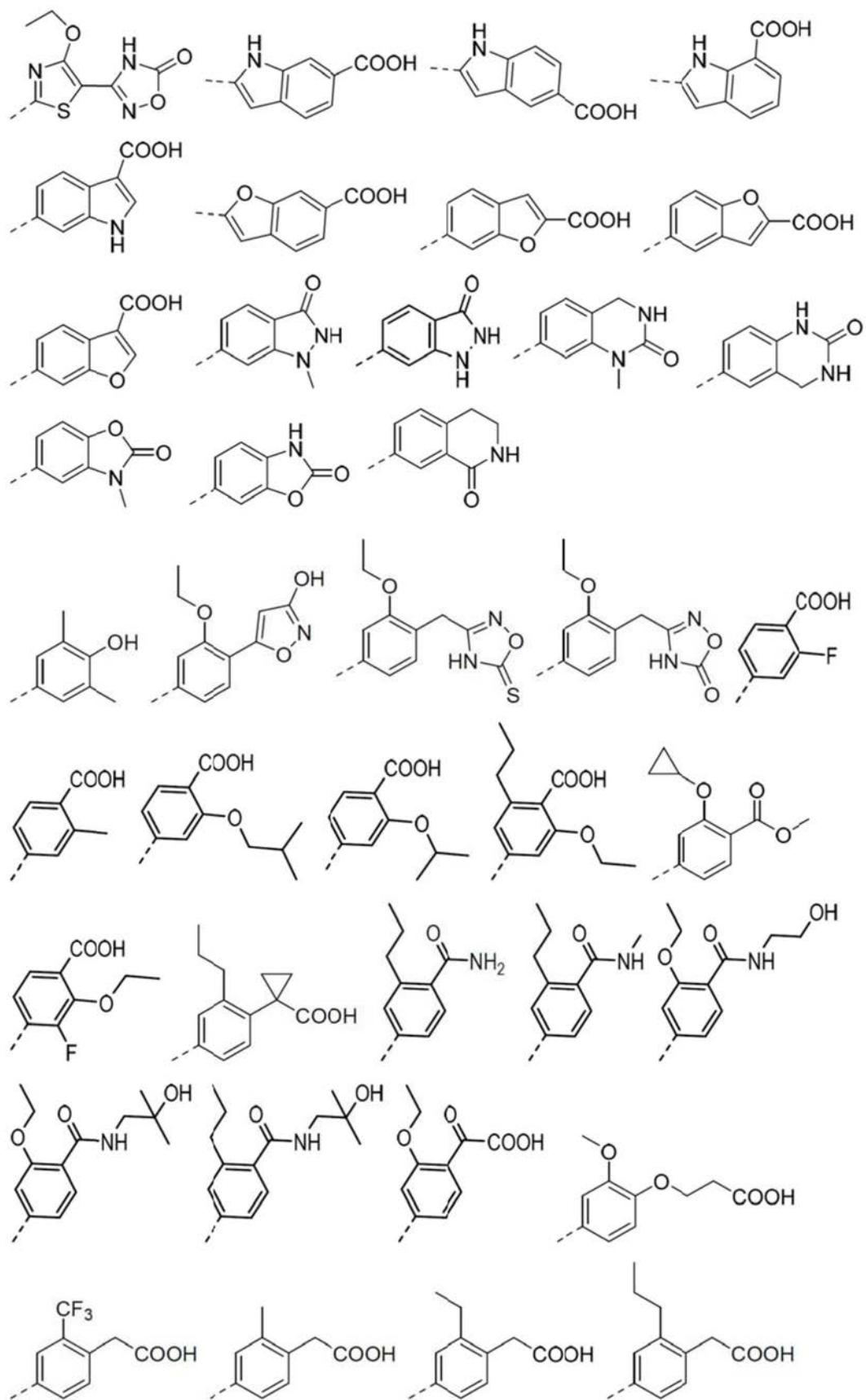
或其医药学上可接受的盐。

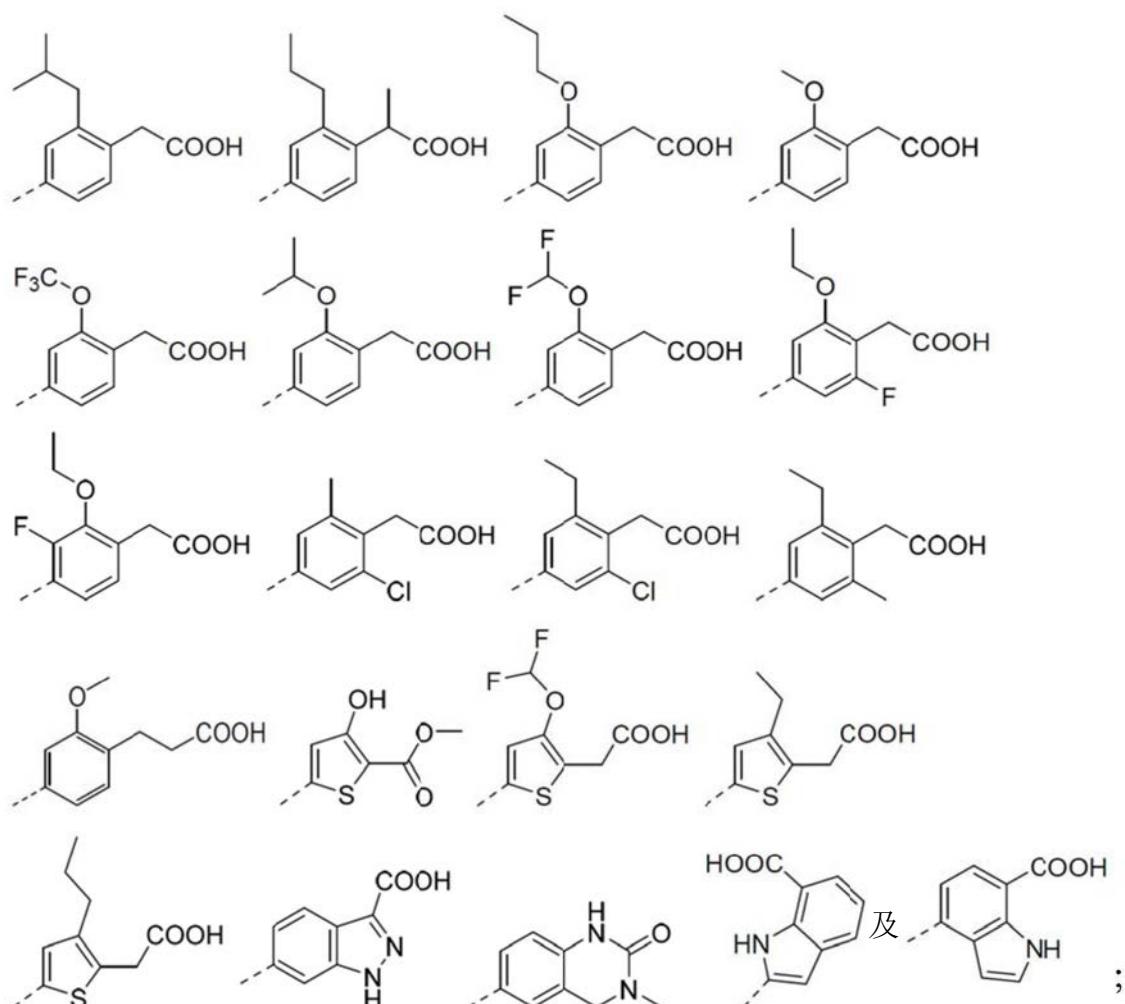
3. 如权利要求2所述的化合物；其中Ar<sup>1</sup>表示选自以下的基团：





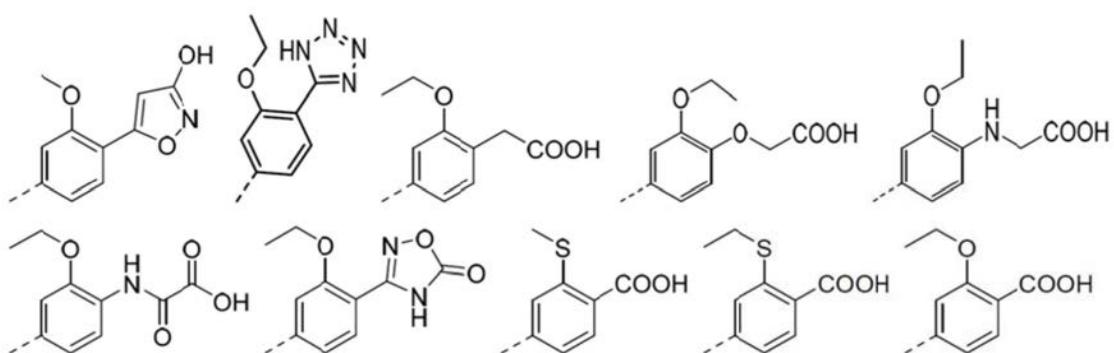


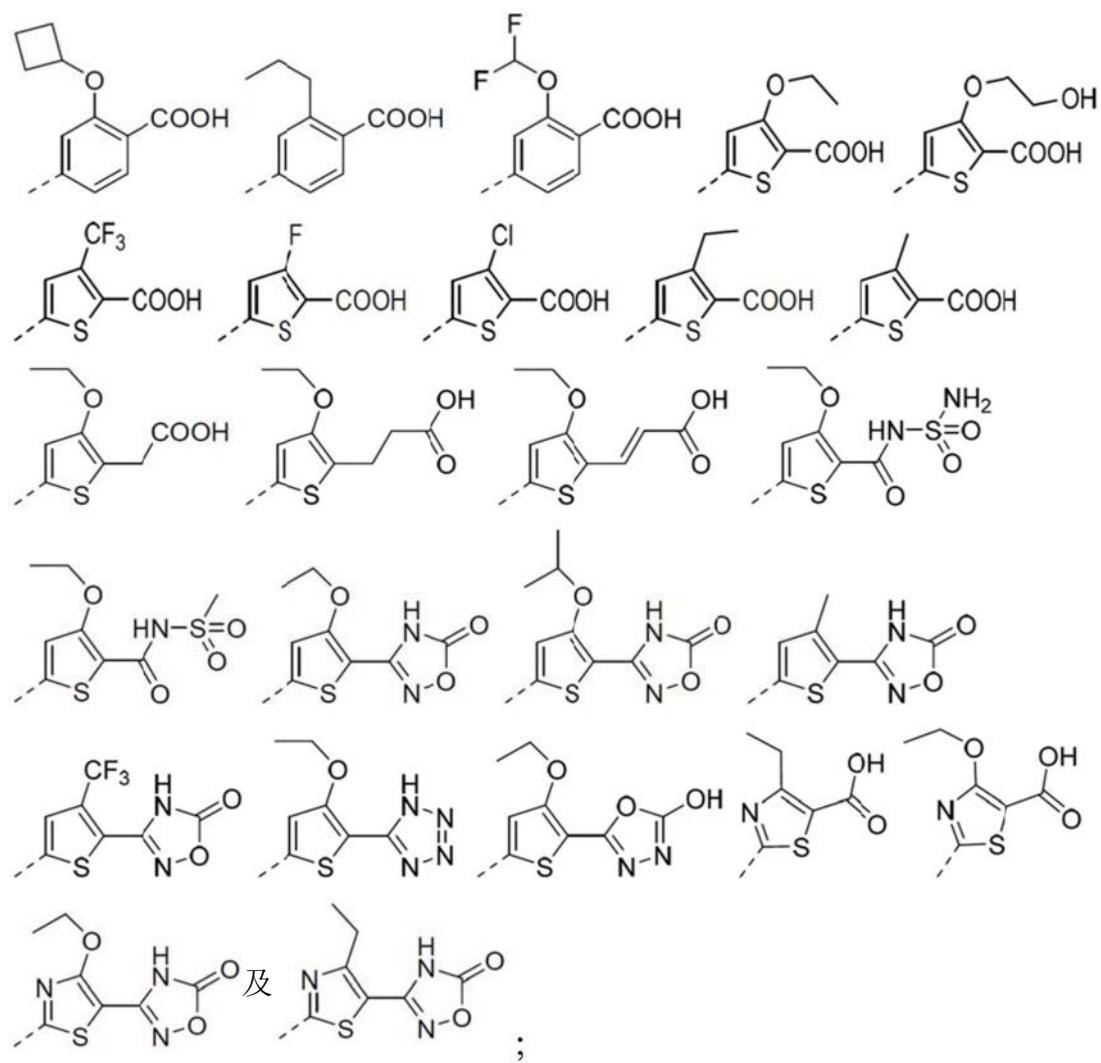




或其医药学上可接受的盐。

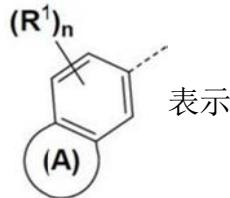
4. 如权利要求2所述的化合物;其中Ar<sup>1</sup>表示选自以下的基团:





或其医药学上可接受的盐。

5. 如权利要求2至4中任一项所述的化合物;其中在该片段中



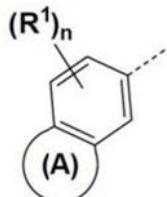
选自苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、吲哚基、吲唑基、萘基、喹啉基及异喹啉基的基团;该基团独立地未经取代或经 $(R^1)_n$ 取代;其中 $(R^1)_n$ 表示一、二、三或四个取代基,其中所述取代基 $R^1$ 独立地选自(C<sub>1-3</sub>)烷基、(C<sub>2-3</sub>)烯基、(C<sub>2-3</sub>)炔基、(C<sub>1-3</sub>)烷氧基、卤素、-S-(C<sub>1-3</sub>)烷基、(C<sub>1-3</sub>)氟烷基、(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基、氰基或-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>,其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基;或

选自2,3-二氢-苯并[b]噻吩基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、1,3-二氢-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并呋喃基、茚满基、5,6,7,8-四氢-萘基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基、苯并二氢吡喃基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、1,2,3,4-四氢-喹啉基及3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓基的基团;该基团独立地未经取代,或经 $(R^1)_n$ 取代;其中 $(R^1)_n$ 表示一个、两个或三个取代基,其中所述取代基 $R^1$ 独立地选自(C<sub>1-3</sub>)烷基、(C<sub>2-3</sub>)烯基、

(C<sub>2-3</sub>) 炔基、(C<sub>1-3</sub>) 烷氧基、卤素、-S-(C<sub>1-3</sub>) 烷基、(C<sub>1-3</sub>) 氟烷基、(C<sub>1-3</sub>) 氟烷氧基、氰基、氧代基或-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>，其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>) 烷基；

或其医药学上可接受的盐。

6. 如权利要求2至4中任一项所述的化合物；其中片段



表示选自以下群a)、b)、c) 及d) 或以下群e)、f) 及g) 的基团：

a) 苯并噻吩-5-基、苯并噻吩-6-基、6-甲基-苯并噻吩-5-基、3-甲基-苯并噻吩-5-基、4-甲基-苯并噻吩-5-基、6-甲氧基-苯并噻吩-5-基、5-甲氧基-苯并噻吩-6-基、6-氰基-苯并噻吩-5-基、3-氰基-苯并噻吩-5-基、6-乙氧基-苯并噻吩-5-基、4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并噻吩-6-基、苯并异噻唑-5-基、苯并噻唑-5-基、苯并噻唑-6-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、6-氟-苯并呋喃-5-基、6-甲氧基-苯并呋喃-5-基、5-甲氧基-苯并呋喃-6-基、2-氟-5-甲氧基-苯并呋喃-6-基、6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基、4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-6-基、苯并噁唑-6-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1-甲基-1H-吲哚-6-基、1-甲基-1H-吲哚-5-基、6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基、1,3-二甲基-1H-吲哚-5-基、1-乙基-1H-吲哚-6-基或5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-6-基；

b) 萘-2-基、3-氯-萘-2-基、1-氯-萘-2-基、8-氟-萘-2-基、1-氟-萘-2-基、3-甲基-萘-2-基、1-甲基-萘-2-基、1-氨基-萘-2-基、3-乙炔基-萘-2-基、1-乙炔基-萘-2-基、1-乙烯基-萘-2-基、1,3-二氟-萘-2-基、3-甲氧基-萘-2-基、3-氰基-萘-2-基、1-氰基-萘-2-基、3-甲基氨基-萘-2-基、1-氟-3-甲氧基-萘-2-基、4-氯-3-甲氧基-萘-2-基、4-氟-3-甲氧基-萘-2-基、3-乙氧基-萘-2-基、3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基、3-氰基-1-氟-萘-2-基、3-氰基-1-甲基-萘-2-基、3-异丙氧基-萘-2-基或3-二氟甲氧基-萘-2-基；

c) 喹啉-6-基、6-氟-异喹啉-7-基、7-氟-异喹啉-6-基、5-氟-喹啉-6-基、7-甲基-喹啉-6-基、8-甲基-喹啉-7-基、4-氯-7-甲基-喹啉-6-基、7-氯-8-甲基-喹啉-6-基、5,8-二氟-喹啉-6-基或7-氯-8-氟-喹啉-6-基、5,7-二氟-喹啉-6-基；

d) 2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-氰基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-氯-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-二氟甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基、2,3-二氢-苯并呋喃-6-基、茚满-5-基、3-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、8-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、8-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、8-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-甲基硫烷基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-氟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、苯并二氢吡喃-7-基、苯并二氢吡喃-6-基、6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基、7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基、7-氟-1-甲

基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基、7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基、7-甲氧基-1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基或8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-基；

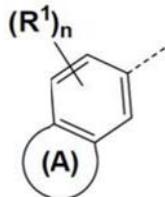
e) 7-甲基-苯并噻吩-5-基、7-甲基-苯并噻吩-6-基、4-氟-苯并噻吩-5-基、7-氟-苯并噻吩-5-基、7-氯-苯并噻吩-5-基、3-氯-苯并噻吩-5-基、3-氯-7-氟-苯并噻吩-5-基、7-氟-6-甲氧基-苯并噻吩-5-基、7-三氟甲基-苯并噻吩-5-基；

f) 3-乙氧基-1-氟-萘-2-基、3-乙氧基-1-甲基-萘-2-基；及

g) 7-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-乙炔基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-二氟甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基；

或其医药学上可接受的盐。

7. 如权利要求2至4中任一项所述的化合物；其中片段



表示选自以下群a)、b)、c) 及d) 的基团：

a) 苯并噻吩-5-基、6-甲基-苯并噻吩-5-基、4-甲基-苯并噻吩-5-基、6-甲氧基-苯并噻吩-5-基、5-甲氧基-苯并噻吩-6-基、3-氰基-苯并噻吩-5-基、6-乙氧基-苯并噻吩-5-基、苯并噻唑-5-基、苯并呋喃-5-基、6-氟-苯并呋喃-5-基、6-甲氧基-苯并呋喃-5-基、5-甲氧基-苯并呋喃-6-基、6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基、1H-吲哚-5-基或1H-吲哚-6-基；

b) 1-甲基-萘-2-基、1-乙炔基-萘-2-基、3-甲氧基-萘-2-基、1-氟-3-甲氧基-萘-2-基、3-乙氧基-萘-2-基、3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基或3-氰基-1-甲基-萘-2-基；

c) 7-氯-8-氟-喹啉-6-基或5,7-二氟-喹啉-6-基；

d) 2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-氟甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基或7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁唑-6-基；

或其医药学上可接受的盐。

8. 如权利要求2所述的化合物，其选自由以下组成的群：

3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(3-氰基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲

酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(7-氰基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-[6-(2-苯并[b]噻吩-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(5-甲氧基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(1-乙炔基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(3-乙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(3-氰基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(8-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-苯并呋喃-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
5-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
5-{6-[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
5-{6-[2-(3-二氟甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
5-[6-(2-苯并呋喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
3-(2-羟基-乙氧基)-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
5-[6-(2-苯并呋喃-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
4-{6-[2-(3-氰基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-乙氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；  
5-[6-(2-苯并二氢吡喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-丙酸；  
4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；  
2-环丁氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
5-{6-[2-(6-氰基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
5-{6-[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
2-氟-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-6-丙基-苯甲酸；  
4-{6-[2-(6-氰基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；  
2-环丁氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；  
6-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-2-甲酸；

2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
6-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-苯并呋喃-2-甲酸；  
5-{6-[2-(7-氯-8-甲基-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
5-[6-(2-苯并[b]噻唑-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
5-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-2-甲酸；  
5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
4-{6-[2-(7-氰基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；  
2-环丁氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
2-乙氧基-4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙炔基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙炔基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
2-乙基硫烷基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
5-[6-(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；  
4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；  
5-{6-[2-(7-氯-8-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；  
5-{6-[2-(6-二氟甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；  
2-环丁氧基-4-{6-[2-(5-甲氧基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-环丁氧基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(6-乙氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
2-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1H-吲哚-4-甲酸；  
4-{6-[2-(6-氰基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；  
4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸；  
5-[6-(2-苯并[d]异噻唑-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；  
4-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；  
5-[6-(2-苯并噁唑-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
(3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；  
2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
4-{6-[2-(5-甲氧基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；  
4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；  
2-乙基硫烷基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-甲氧基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；  
5-{6-[2-(1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
2-丁氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
2-环丁氧基-4-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
2-环丁氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
5-{6-[2-(4-氯-7-甲基-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；  
3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3- (5- (6- ((2- (1H- 吲哚-5- 基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4- 基) -3- 乙氧基噻吩-2- 基) -[1, 2, 4] 噁二唑-5- 醇；

3- {5- [6- (2- 苯并 [b] 噻吩-5- 基- 乙基氨基) - 嘧啶-4- 基] -3- 乙氧基- 噻吩-2- 基} -[1, 2, 4] 噎二唑-5 (4H) - 酮；

3- (5- (6- ((2- (苯并 [b] 噻吩-5- 基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4- 基) -3- 乙氧基噻吩-2- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5- 醇；

3- (3- 乙氧基-5- {6- [2- (7- 甲基-2, 3- 二氢- 苯并 [1, 4] 二氧杂环己烯-6- 基) - 乙基氨基] - 嘧啶-4- 基} - 噻吩-2- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5 (4H) - 酮；

3- (3- 乙氧基-5- (6- ((2- (7- 甲基-2, 3- 二氢苯并 [b] [1, 4] 二氧杂环己烯-6- 基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4- 基) 噻吩-2- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5- 醇；

3- (3- 乙氧基-5- {6- [2- (6- 甲氧基- 苯并 [b] 噻吩-5- 基) - 乙基氨基] - 嘧啶-4- 基} - 噻吩-2- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5 (4H) - 酮；

3- (3- 乙氧基-5- (6- ((2- (6- 甲氧基苯并 [b] 噻吩-5- 基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4- 基) 噻吩-2- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5- 醇；

3- (3- 乙氧基-5- {6- [2- (1H- 吲哚-6- 基) - 乙基氨基] - 嘧啶-4- 基} - 噻吩-2- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5 (4H) - 酮；

3- (5- (6- ((2- (1H- 吲哚-6- 基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4- 基) -3- 乙氧基噻吩-2- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5- 醇；

3- {5- [6- (2- 苯并 [1, 3] 间二氧杂环戊烯-5- 基- 乙基氨基) - 嘧啶-4- 基] -3- 乙氧基- 噻吩-2- 基} -[1, 2, 4] 噎二唑-5 (4H) - 酮；

3- (5- (6- ((2- (苯并 [d] [1, 3] 间二氧杂环戊烯-5- 基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4- 基) -3- 乙氧基噻吩-2- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5- 醇；

3- (3- 乙氧基-5- {6- [2- (7- 氟- 喹啉-6- 基) - 乙基氨基] - 嘧啶-4- 基} - 噻吩-2- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5 (4H) - 酮；

3- (3- 乙氧基-5- (6- ((2- (7- 氟喹啉-6- 基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4- 基) 噻吩-2- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5- 醇；

{6- [4- 乙氧基-5- (1H- 四唑-5- 基) - 噻吩-2- 基] - 嘧啶-4- 基} - [2- (7- 氟- 喹啉-6- 基) - 乙基] - 胺；

4- 乙氧基-2- {6- [2- (1- 甲基- 萘-2- 基) - 乙基氨基] - 嘧啶-4- 基} - 噻唑-5- 甲酸；

3- (4- 乙氧基-2- {6- [2- (1- 甲基- 萘-2- 基) - 乙基氨基] - 嘧啶-4- 基} - 噻唑-5- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5 (4H) - 酮；

3- (4- 乙氧基-2- (6- ((2- (1- 甲基萘-2- 基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4- 基) 噻唑-5- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5- 醇；

3- (4- 乙基-2- {6- [2- (1- 甲基- 萘-2- 基) - 乙基氨基] - 嘧啶-4- 基} - 噻唑-5- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5 (4H) - 酮；

3- (4- 乙基-2- (6- ((2- (1- 甲基萘-2- 基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4- 基) 噻唑-5- 基) -[1, 2, 4] 噎二唑-5- 醇；

3- 乙氧基-5- (6- ((2- (1- 甲基萘-2- 基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4- 基) - N- 肼磺酰基噻吩-2- 甲酰胺；

N-(3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-羧基)-甲磺酰胺；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(6-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

6-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-3-甲酸；

4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(3-氰基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯基)-乙酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸；

4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

4-[6-(2-苯并呋喃-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

4-[6-(2-苯并呋喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
2-乙氧基-4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(1-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
5-{6-[2-(4-氯-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(8-甲基-喹啉-7-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(3-异丙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
5-{6-[2-(1-氰基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-[6-(2-萘-2-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-[6-(2-茚满-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-甲酸；  
5-{6-[2-(8-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
4-{6-[2-(3-氰基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；  
5-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
5-[6-(2-苯并二氢吡喃-7-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；  
5-{6-[2-(3-氯-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(8-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-甲基硫烷基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
5-{6-[2-(1-氨基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5- {6-[2-(7-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸；

4- {6-[2-(3-氰基-1-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

3-乙氧基-5- {6-[2-(1-乙烯基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

2-异丁基-4- {6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-乙氧基-5- {6-[2-(7-甲基硫烷基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

(4- {6-[2-(6-氰基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

(4- {6-[2-(3-氰基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸；

5- {6-[2-(5,8-二氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

(2-乙氧基-4- {6-[2-(3-异丙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

5- {6-[2-(1-氯-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-[6-(2-苯并噻唑-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

4- {6-[2-(3-氰基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

3-乙氧基-5- {6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5- {6-[2-(8-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5- {6-[2-(7-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5- {6-[2-(6-氟-异喹啉-7-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

(4- {6-[2-(1,3-二氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

5- {6-[2-(7-氟-异喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸；

4- {6-[2-(7-氰基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-环丁氧基-苯甲酸；

5- {6-[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

(4- {6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯基)-乙酸；

{4- [6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯氧基}-乙酸；

(2-乙氧基-4- {6-[2-(3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

2-乙氧基-4- {6-[2-(4-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

5- {6-[2-(1,3-二氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3- {3-乙氧基-5-[6-(2-喹啉-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基}-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3- (3-乙氧基-5- (6- ((2-(喹啉-6-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3- {3-乙氧基-5- [6-(2-萘-2-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基}-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；及

3-(3-乙氧基-5-(6-((2-(萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

或其医药学上可接受的盐。

9. 如权利要求2所述的化合物,其选自由以下组成的群:

5-{6-[2-(7-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(7-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

(2-甲氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸；

(2-甲氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-甲氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-

基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-6-氟-苯基)-乙酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(4-{6-[2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯基)-乙酸；

(2-异丁基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(3-乙氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸；

(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丙氧基-苯基)-乙酸；

(2-异丙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-环丁氧基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

2-异丙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

5-{6-[2-(7-二氟甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

(2-甲氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-1-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯氧基)-

丙酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙炔基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(4-{6-[2-(7-乙炔基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

2-乙基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

{6-[3-乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-嘧啶-4-基}-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基]-胺；

4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁氧基-苯甲酸；

(3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；

4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯酰胺；

4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

(4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯

基)-乙酸；

2-[4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基]-丙酸；

4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-二氟甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-乙炔基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

2-乙基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(3-二氟甲氧基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-硫酮；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-硫醇；

(4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸；

2-丁氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙基-苯基)-乙酸；

2-乙基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-

基}-2-乙基-苯甲酸；

2-环丙氧基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(4-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(3-氰基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯甲酸；

2-异丁基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸；

(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丙氧基-苯基)-乙酸；

3-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯氧基)-丙酸；

3-乙基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羟基-乙基)-苯酰胺；

(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸；

2-{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-丙基-苯基}-丙酸；

2-(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-丙酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-三氟甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-(4-(6-((2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

7-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹唑啉-2-酮；

4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2,6-二甲基-酚；

2-乙基硫烷基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噁吩-2-基)-丙酸；

3-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-4-羟基-环丁-3-烯-1,2-二酮；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-氧化乙酸；

2-环丙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸甲酯；

(2-氯-6-乙基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-6-甲基-苯基)-乙酸；

(3-乙基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噁吩-2-基)-乙酸；

5-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-异噁唑-3-醇；

5-(2-乙氧基-4-(6-((2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-苯基)异噁唑-3(2H)-酮；

5-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-异噁唑-3-醇；

5-(4-(6-((2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)异噁唑-3(2H)-酮；及

(5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-丙基-噁吩-2-基)-乙酸；

或其医药学上可接受的盐。

10. 一种医药组合物，其包含作为活性成分的如权利要求2至9中任一项所述的化合物或其医药学上可接受的盐，及至少一种治疗惰性赋形剂。

11. 如权利要求2至9中任一项所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其是用作药剂。

12. 如权利要求2至9中任一项所述的化合物或其医药学上可接受的盐，其用于预防或治疗选自由以下组成的群的疾病：癌症；疼痛；子宫内膜异位；常染色体显性多囊性肾病；动脉粥样硬化患者中的急性缺血症综合征；肺炎；及神经退化性疾病；或用于控制女性生育力。

13. 如权利要求2至9中任一项所述的化合物或其医药学上可接受的盐,其用于预防或治疗选自以下的癌症:黑素瘤;肺癌;膀胱癌;肾癌;胃肠道癌症;子宫内膜癌;卵巢癌;子宫颈癌;及神经母细胞瘤。

14. 一种如权利要求2至9中任一项所述的化合物或其医药学上可接受的盐的用途,其用于制备用以预防或治疗选自由以下组成的群的疾病或用于控制女性生育力的药剂:癌症;疼痛;子宫内膜异位;常染色体显性多囊性肾病;动脉粥样硬化患者中的急性缺血症综合征;肺炎;及神经退化性疾病。

15. 如权利要求2至9中任一项所述的化合物或其医药学上可接受的盐,其用于治疗癌症,其中该癌症通过调节包含肿瘤中的免疫系统的再活化的免疫反应来治疗;其中该化合物任选地与一或多种化学疗法药剂及/或放射疗法及/或靶向疗法组合使用。

16. 一种调节患有肿瘤的个体中的免疫反应的方法,其包含施用有效量的如权利要求1所述的式(I)化合物,或如权利要求2至9中任一项所述的式(II)化合物,或其医药学上可接受的盐;其中该有效量使该个体的肿瘤中的免疫系统再活化。

17. 一种方法,其用于防治或治疗癌症;疼痛;子宫内膜异位;常染色体显性多囊性肾病;动脉粥样硬化患者中的急性缺血症综合征;肺炎;及神经退化性疾病;或用于控制女性生育力;其包含向有需要的个体施用如权利要求2至9中任一项所述的式(II)化合物或其医药学上可接受的盐。

## 作为PGE2受体调节剂的嘧啶衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及式(I)的嘧啶衍生物及其通过调节包含肿瘤中免疫系统的再活化的免疫反应来治疗癌症的用途。本发明还涉及新颖的式(II)的嘧啶衍生物及其作为药剂的用途。本发明还涉及包括该等化合物的制备方法、含有一或多种式(I)/式(II)的化合物的医药组合物及其作为PGE2受体EP2(别名PTGER2,别名PGE2受体EP2亚型)及/或EP4(别名PTGER4,别名EP4R,别名PGE2受体EP4亚型)调节剂的用途的相关方面。式(I)/式(II)的化合物可尤其用作单一药剂或与一或多种治疗剂及/或化学疗法及/或放射疗法及/或免疫疗法组合,用于预防/防治或治疗癌症;尤其预防/防治或治疗黑素瘤;肺癌;膀胱癌;肾癌;胃肠道癌症;子宫内膜癌;卵巢癌;子宫颈癌;及神经母细胞瘤。

### 背景技术

[0002] 前列腺素E2(PGE2)为可引发与炎症及癌症相关的广泛范围的生物作用的生物活性脂质。PGE2属于脂质的前列腺素家族。环加氧酶(COX)为称为前列腺素的生物介体的合成中的速率限制酶,前列腺素由前列腺素PGD2、PGE2、PGF2 $\alpha$ 、前列环素PGI2及血栓素TXA2组成。前列腺素经由七种跨膜G蛋白偶合受体(GPCR)的活化来发挥作用,尤其是,EP1、EP2、EP3及EP4为PGE2的受体。由PGE2进行的EP2及EP4的活化可刺激腺苷酸环化酶,引起细胞质cAMP含量升高,从而经由其原型效应子蛋白质激酶A起始多个下游事件。此外,PGE2亦能够经由PI3K/AKT及Ras-MAPK/ERK信号传导来进行信号传导。

[0003] 癌症为全世界死亡的主要原因。肿瘤由异常增殖恶性癌细胞组成,亦由功能支持微环境组成。此肿瘤微环境由细胞、细胞外基质组分及信号传导分子的复合数组组成且通过改变的基质与肿瘤细胞之间的通信建立。随着肿瘤尺寸扩大,其引发不同因子产生,该等因子可帮助肿瘤生长,诸如血管生成因子(促进血管向内生长),或可帮助避开宿主免疫反应袭击。PGE2为肿瘤中产生的此类免疫调节因子。

[0004] 确定COX2主要经由PGE2促进肿瘤整体生长且上调且与高百分比的常见癌症,尤其结肠直肠癌、胃癌、食道癌、胰脏癌、乳癌及卵巢癌中的临床结果相关。高COX-2及PGE2表现量与赘生性转型、细胞生长、血管生成、侵袭性、癌转移及免疫逃避相关。

[0005] 有关COX2经过表现且在胃肠道(GI)癌症(尤其包括食道癌、胃癌及结肠直肠癌)中的癌发生中起重要作用的发现结果产生以下实情:COX抑制剂(昔布(Coxibs))(包括塞内昔布(Celecoxib))及其他非类固醇消炎药(NSAID)(包括阿司匹林(aspirin))属于当今研发过程中研究最多的癌症化学预防剂(关于综述,参见例如Wang R等人,Curr Pharm Des.2013;19(1):115-25;Garcia Rodriguez LA等人,Recent Results Cancer Res.2013;191:67-93,Sahin IH等人,Cancer Lett.2014年4月10日;345(2):249-57;Drew DA等人,Nat Rev Cancer 2016,16:173;Brotons C等人,Am J Cardiovasc Drugs.2015年4月;15(2):113)。

[0006] 除COX2及PGE2以外,EP受体,尤其EP2及EP4亦在多种类型的癌症,尤其胃肠道(GI)癌及胰脏癌中异常过表现。此外,PGE2及/或EP2及/或EP4的过表现与一些癌症类型的疾病

进程相关,诸如食道鳞状细胞癌(Kuo KT等人,Ann Surg Onc 2009;16 (2) ,352-60);肺鳞状细胞癌(Alaa M等人,Int J Oncol 2009,34 (3) ;805-12);前列腺癌(Miyata Y等人,Urology 2013,81 (1) :136-42;Badawi AF and Badr MZ Int J Cancer.2003,103 (1) :84-90);头部及颈部鳞状细胞癌(Gallo O等人,Hum Pathol.2002,33 (7) :708-14)。

[0007] 根据用昔布进行的研究,在小鼠中,COX1、COX2、微粒体前列腺素E合成酶1(mPTGES1)、EP2或EP4的基因剔除引起不同肿瘤模型中降低的肿瘤发生率及进程。相反,转殖基因小鼠中COX2或mPTGES1的过表现引起增加的肿瘤发生率及肿瘤负荷(关于综述,参见Nakanishi M.及Rosenberg D.W.,Seminars in Immunopathology 2013,35:123-137;Fischer SM等人Cancer Prev Res (Phila) 2011年11月;4 (11) :1728-35;Fulton AM等人Cancer Res 2006;66 (20) ;9794-97)。

[0008] 已在小鼠中进行在不同肿瘤模型中使用EP受体拮抗剂或COX2抑制剂抑制肿瘤生长及进程的若干药理学研究。EP拮抗剂及/或COX2抑制剂尤其减少以下实验模型中的肿瘤生长及转移:结肠直肠癌(例如Yang L等人Cancer Res 2006,66 (19) ,9665-9672;Pozzi A.等人JBC279 (28) ;29797-29804)、肺癌(Sharma S等人Cancer Res 2005 65 (12) ,5211-5220)、胃肠道癌症(Oshima H等人Gastroenterology 2011,140 (2) ;596-607;Fu SL等人world J Gastroenterol 2004,10 (13) ;1971-1974)、乳癌(Kundu N等人,Breast Cancer Res Treat 117,2009;235-242;Ma X等人,Oncol Immunology 2013;Xin X等人Lab Investigation 2012,1-14;Markosyan N等人;Breast Cancer Res 2013,15:R75)、前列腺癌(Xu S等人,Cell Biochem Biophys 2014,Terada等人Cancer Res 70 (4) 2010;1606-1615)、胰脏癌(AI-Wadei HA等人,PLOS One 2012,7 (8) :e43376;Funahashi H等人,Cancer Res 2007,67 (15) :7068-71)。COX2抑制剂批准用于治疗家族性腺瘤性息肉病(FAP),其为结肠直肠癌的一种遗传倾向性症综合征,但后来因心脏血管副作用而收回。

[0009] 在机理上,PGE2信号传导主要与肿瘤与基质细胞之间的串扰有关,籍此产生有利于肿瘤生长的微环境。尤其是,经由EP2及EP4进行的PGE2信号传导可例如(i)抑制自然杀手细胞的细胞毒性及细胞激素产生,(ii)使肿瘤相关巨噬细胞朝向促肿瘤M2巨噬细胞的极化偏移(参见例如Nakanishi Y等人Carcinogenesis 2011,32:1333-39),(iii)调节Treg(调节性T细胞)及MDSC(骨髓衍生的抑制细胞)的活化、扩增及效应功能,该两种细胞为在患者及实验动物模型中的肿瘤中积聚的强效免疫抑制细胞(参见例如Sharma S等人,Cancer Res 2005,5 (12) :5211-20;Sinha P等人Cancer Res 2007,67 (9) ,4507-4513;Obermajer N等人,Blood 2011,118 (20) :5498-5505);(iv)下调免疫细胞中的IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ IL-12及IL-2表现,诸如自然杀手细胞、T细胞、树突状细胞及巨噬细胞,破坏此等免疫细胞诱导肿瘤细胞凋亡及限制肿瘤形成的能力(参见例如Bao YS等人,Int Immunopharmacol.2011;11 (10) :1599-605;Kim JG及Hahn YS,Immunol Invest.2000;29 (3) :257-69;Demeure CE等人,Eur J Immunol.1997;27 (12) :3526-31;Mitsuhashi M等人,J Leukoc Biol.2004;76 (2) :322-32;Pockaj BA等人,Ann Surg Oncol.2004;11 (3) :328-39);(v)抑制T细胞的活化、IL-2易反应性、扩增及细胞毒性,籍此促进局部免疫抑制(参见例如Specht C等人,Int J Cancer 2001;91:705-712);(vi)抑制树突状细胞的成熟、其呈现抗原及产生IL-12的能力,引起细胞毒性T细胞的顿挫性活化(参见例如Ahmadi M等人,Cancer Res 2008,68 (18) :7250-9;Stolina M等人,J Immunol 2000,164:361-70);(vii)通过增强内皮细胞活动性及

存活率以及通过增加VEGF(血管内皮生长因子)的表现来调节肿瘤血管生成(形成用于营养物及氧供应的新血管)(参见例如Zhang Y及Daaka Y,Blood 2011;118 (19) :5355-64;Jain S等人,Cancer Res.2008;68 (19) :7750-9;Wang及Klein,Molecular Carcinogenesis2007,46:912-923);(viii)增强肿瘤细胞存活(经由PI3K/AKT及MAPK信号传导)。关于综述,参见例如Kalinski P,J Immunol 2012,188 (1) ,21-28;Obermajer N等人,Oncotarget 1 (5) ,762-4;Greenhough A等人,carcinogenesis 2009,30 (3) ,377-86;Wang D及Dubois RN,Gut 2006,55,115-122;Harris SG等人Trends Immunol 2002,22,144-150。

[0010] 已证实昔布可使肿瘤细胞对辐射及化学疗法敏感且已进行或正在进行组合昔布与辐射及/或化学疗法的若干临床试验(关于综述,参见例如Ghosh N等人,Pharmacol Rep.2010 3月-4月;62 (2) :233-44;Davis TW等人,Am J Clin Oncol.2003,26 (4) :S58-61;亦参见Higgins JP等人,Cancer Biol Ther 2009,8:1440-49)。

[0011] 此外,存在一些证据表明昔布与以下之间的加成作用及/或协同作用:表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂(参见例如Zhang X等人,Clin Cancer Res.2005,11 (17) :6261-9;Yamaguchi NH等人,J Gastrointest Oncol.2014,5 (1) :57-66);及芳香酶抑制剂(参见例如Generali D等人,Br J Cancer.2014;111 (1) :46-54;Lustberg MB等人,Clin Breast Cancer.2011年8月;11 (4) :221-7;Falandry C等人,Breast Cancer Res Treat.2009年8月;116 (3) :501-8;Chow LW等人,J Steroid Biochem Mol Biol.2008,111 (1-2) :13-7)。

[0012] 此外,当组合阿司匹林(COX1/2抑制剂)与抗VEGF抗体时,在不同小鼠肿瘤模型中发现加成/协同作用(Motz GT等人;Nat Med 2014;20 (6) :607)且此组合当前正处于临床试验研究(NCT02659384)中。

[0013] 最近,已证实若组合不同免疫治疗方法,则可具有增强的抗肿瘤功效。归因于PGE2的免疫调节特性,因此昔布亦与不同免疫治疗方法组合使用。尤其是,可在以下情况下观测到加成或甚至协同作用:在大鼠神经胶质瘤模型及小鼠间皮瘤或黑素瘤模型中组合昔布与树突状细胞疫苗接种(Zhang H等人,Oncol Res.2013;20 (10) :447-55;Veltman JD等人,BMC Cancer.2010;10:464;Toomey D等人,Vaccine.2008年6月25日;26 (27-28) :3540-9);在小鼠脑瘤中组合昔布与粒细胞-巨噬细胞群落刺激因子(GM-CSF)(Eberstål S等人,Int J Cancer.2014年6月1日;134 (11) :2748-53);在脑瘤中组合昔布与干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )(Eberstål S等人,Cancer Immunol Immunother.2012,61 (8) :1191-9);在小鼠乳癌模型中组合昔布与树突状细胞疫苗接种或GM-CSF(Hahn T等人,Int J Cancer.2006,118 (9) :2220-31);及在小鼠间皮瘤模型中组合昔布与腺病毒干扰素 $\beta$ (IFN- $\beta$ )疗法(DeLong P等人,Cancer Res.2003年11月15日;63 (22) :7845-52)。由此,亦可设想昔布及/或EP2及/或EP4拮抗剂与以下的加成或甚至协同作用:作用于细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白质4(CTLA-4)的药剂,诸如抗CTLA-4抗体;抗TIM-3抗体、抗LAG-3抗体;抗TIGIT抗体;或尤其是,作用于计划性细胞死亡蛋白质1(PD1)的药剂,诸如抗PD1或抗PDL1(计划性细胞死亡配位体1)抗体(Yongkui Li等人Oncotarget 2016,5 (2) :e1074374;Zelenay S等人,Cell 2015,162:1-14;W02013/090552,其指示双重EP2及EP4阻断与作用于PD1的药剂的组合的协同作用)。

[0014] 腺苷为另一种具有消炎特性的内源性因子,其经由表现于各种细胞类型(包括调节性T细胞(Treg))上的胞外核苷酸酶(CD39及CD73)的活性产生(Mandapathil M等人,J Biol Chem.2010;285 (10) :7176-86)。免疫细胞亦对腺苷起反应,因为其携带ADO的受体,该

等受体主要为A2a/A2b类型 (Hoskin DW等人, Int J Oncol 2008, 32:527-535)。经由腺苷受体及EP2/EP4受体进行的信号传导会聚在细胞质腺苷酸环化酶上,引起cAMP上调。证实腺苷及PGE2在抑制由调节性T细胞介导的免疫反应方面协作 (Mandapathil M等人, J Biol Chem. 2010;285 (36) :27571-80; Caiazzo E等人, Biochem Pharmacol. 2016;112:72-81)。

[0015] 因此,本发明的EP2及/或EP4拮抗剂可适于单独或与一或多种治疗剂及/或化学疗法及/或放射疗法及/或免疫疗法组合使用;尤其与化学疗法、放射疗法、EGFR抑制剂、芳香酶抑制剂、抗血管生成药物、腺苷抑制剂、免疫疗法(诸如尤其PD1及/或PDL1阻断)或其他靶向疗法组合;用于预防/防治或治疗癌症,特别用于预防/防治或治疗皮肤癌,包括黑素瘤,包括转移性黑素瘤;肺癌,包括非小细胞肺癌;膀胱癌 (bladder cancer),包括膀胱癌 (urinary bladder cancer)、尿道上皮细胞癌;肾癌,包括肾细胞癌、转移性肾细胞癌、转移性肾透明细胞癌;胃肠道癌症,包括结肠直肠癌、转移性结肠直肠癌、家族性腺瘤性息肉病 (FAP)、食道癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、肝细胞癌及胰脏癌,诸如胰腺癌或胰管癌;子宫内膜癌;卵巢癌;子宫颈癌;神经母细胞瘤;前列腺癌,包括去势耐药性前列腺癌;脑瘤,包括脑转移瘤、恶性神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、神经管母细胞瘤、脊膜瘤;乳癌,包括三阴性乳癌;口腔肿瘤;鼻咽肿瘤;胸腺癌;头颈癌;白血病,包括急性骨髓白血病、成人T细胞白血病;癌瘤;腺癌;甲状腺癌,包括乳头状甲状腺癌;绒膜癌;尤文氏肉瘤 (Ewing's sarcoma);骨肉瘤;横纹肌肉瘤;卡堡氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma);淋巴瘤,包括伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma)、MALT淋巴瘤;多发性骨髓瘤;以及病毒诱发的肿瘤。

[0016] 此外,选择性或双重EP2及/或EP4拮抗剂可适用于若干其他例如对用COX2抑制剂进行的治疗起反应的疾病或病症,其优势在于EP2及/或EP4拮抗剂不应具有在COX2抑制剂情况下发现的潜在心脏血管副作用,该等副作用主要归因于PGI2及TXA2合成的干扰(参见例如Boyd MJ等人, bioorganic and medicinal chemistry letters 21, 484, 2011)。举例而言,通过COX抑制剂阻断前列腺素产生为选择用于尤其包括发炎性疼痛及痛经的疼痛的治疗。因此,EP2及/或EP4及/或双重EP2/EP4拮抗剂可用于治疗疼痛,尤其发炎性疼痛。来自EP2基因剔除小鼠的证据表明EP2拮抗剂可用于治疗发炎性痛觉过敏 (Reinold H等人, J Clin Invest 2005, 115 (3) :673-9)。此外,EP4拮抗剂在发炎性疼痛模型中具有有利的活体内作用(例如Murase A, Eur J Pharmacol 2008; Clark P, J Pharmacol Exp Ther. 2008; Maubach KA Br J Pharmacol. 2009; Colucci J Bioorg Med Chem Lett. 2010, Boyd MJ等人, Bioorg Med Chem Lett 2011, Chn Q等人Br J Phramacol 2010, Nakao K等人, J Pharmacol Exp Ther. 2007年8月; 322 (2) :686-94)。EP2与EP4拮抗剂的组合给药在小鼠胶原蛋白诱导的关节炎模型中展示关节炎的显著,但部分抑制 (Honda T等人J Exp Med 2006, 203 (2) :325-35)。

[0017] EP2及/或双重EP2/EP4拮抗剂可用于降低女性生育力,亦即证实其在短尾猿中用作避孕药时可防止怀孕 (Peluffo MC等人Hum Reprod 2014)。EP2基因剔除小鼠具有降低的生育力、较小每窝产仔数及减小的卵丘扩增 (Matsumoto等人, Biology of reproduction 2001, 64; 1557-65; Hitzaki等人, PNAS 1999, 96 (18) , 10501-10506; Tilley SL J Clin Inves 1999, 103 (11) :1539-45; Kennedy CR等人, Nat Med 19995 (2) :217-20)。

[0018] 亦存在EP2及/或EP4拮抗剂可用于预防或治疗子宫内膜异位的基本原理:例如

EP2、EP3及EP4以及COX2在子宫内膜异位细胞株及组织中过表现(例如Santulli P等人J Clin Endocrinol Metab 2014,99 (3) :881-90) ;证实拮抗剂治疗可活体外抑制子宫内膜细胞的黏着(Lee J等人Biol Reprod 2013,88 (3) :77;Lee J等人Fertil Steril 201,93 (8) :2498-506) ;已证实COX2抑制剂可经由EP2降低小鼠中的子宫内膜子宫内膜(Chuang PC等人,Am J Pathol 2010,176 (2) :850-60) ;及已证实拮抗剂治疗可活体外诱导子宫内膜细胞的凋亡(Banu SK等人,Molendocrinol 2009,23 (8) 1291-305) 。

[0019] 双重EP2/EP4拮抗剂或选择性EP2拮抗剂与选择性EP4拮抗剂的组合可具有用于自身免疫性病症的潜在用途;例如已证实其在多发性硬化(MS)的小鼠模型中有效(Esaki Y等人PNAS 2010,107 (27) :12233-8;Schiffmann S等人,Biochem Pharmacol.2014,87 (4) :625-35;亦参见Kofler DM等人J Clin Invest 2014,124 (6) :2513-22) 。活体外细胞中EP2/EP 4信号传导的活化(Kojima F等人Prostaglandins Other Lipid Mediat 2009,89:26-33) 将双重或选择性EP2及/或EP4拮抗剂与类风湿性关节炎治疗相关联。又,已在来自骨关节炎(OA) 患者的滑液及软骨中报导PGE (2) 的含量升高且已证实PGE2经由EP4受体刺激骨关节炎软骨细胞中的基质降解(Attur M等人,J Immunol.2008;181 (7) :5082-8) 。

[0020] EP4过表现与患者的动脉粥样硬化斑中增强的发炎反应相关(Cipollone F等人,Artherioscler Thromb Vasc Biol 2005,25 (9) ;1925-31) ,因此指示EP4及/或双重EP2/EP4拮抗剂可用于斑块稳定化作用及预防/防治急性局部缺血症综合征。此外,EP4不足可通过损害巨噬细胞存活率来抑制早期动脉粥样硬化(Babaev VR等人,Cell Metab.2008年12月;8 (6) :492-501) 。

[0021] EP2及/或双重EP2/EP4拮抗剂亦适用于治疗肺炎:凋亡细胞的肺内给药显示PGE (2) 经由EP2引起白细胞的肺募集的后续损伤及肺炎链球菌的清除,以及增强的活体内IL-10的产生(Medeiros AI等人J Exp Med 2009 206 (1) :61-8) 。

[0022] 此外,EP2及/或双重EP2/EP4拮抗剂适用于治疗神经变性疾病(关于综述,参见Cimino PJ等人,Curr Med Chem.2008;15 (19) :1863-9) 。EP2受体促进肌肉萎缩性侧索硬化(ALS) 的小鼠模型中的炎症进程(Liang X等人,Ann Neurol 2008,64 (3) :304-14) ;已证实COX2抑制剂在中风、帕金森病(Parkinson disease) 及ALS的啮齿动物模型中具有神经保护性(关于综述,参见Liang X等人J Mol Neurosci 2007,33 (1) :94-9) ,在用帕金森病毒剂处理的EP2基因剔除小鼠中观测到降低的神经毒性(Jin J等人,J Neuroinflammation 2007,4:2) ,PGE2经由EP2使培养的大鼠细胞中的神经退化恶化(Takadera T等人,Life Sci 2006,78 (16) :1878-83) ;若与EP2基因剔除小鼠杂交,则在阿尔茨海默病小鼠模型中观测到降低的淀粉样蛋白负荷(Liang X等人J Neurosci 2005,25 (44) :10180-7;Keene CD等人,Am J Pathol.2010,177 (1) :346-54) 。EP2剔除小鼠避免神经退化性疾病中CD14依赖性/先天性免疫性介导的神经元损坏(Shie FS等人Glia2005,52 (1) :70-7) ;PGE2经由EP2增加培养的大鼠小神经胶质细胞中的淀粉样蛋白前驱蛋白(APP) 表现(Pooler AM等人Neurosci.Lett.2004,362 (2) :127-30) 。EP2拮抗剂限制大脑中由先天性免疫性的活化(LPS的颅内注射) 引起的氧化损坏且可用于阿兹海默症或HIV相关痴呆(Montine TJ等人,J Neurochem 2002,83 (2) :463-70) 。在阿尔茨海默病小鼠模型中,可通过EP4的遗传及药理学抑制来改良认知功能(Hoshino T等人,J Neurochem 2012,120 (5) :795-805) 。

[0023] EP2及/或双重EP2/EP4拮抗剂亦可适用于治疗常染色体显性多囊性肾病(ADPKD) :

PGE2经由EP2诱导人类肾上皮细胞的囊肿生成;及发现EP2在患者样品中过表现(Elberg G等人,Am J Physiol Renal Physiol 2007,293 (5):F1622-32)。

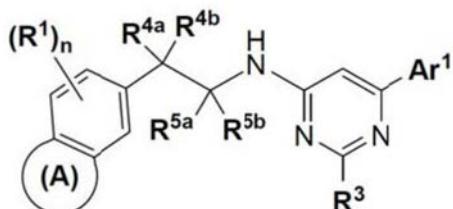
[0024] EP4及/或双重EP2/EP4拮抗剂亦可适用于治疗骨质疏松:PGE2主要经由EP4且部分经由EP2刺激骨骼再吸收(Suzawa T等人,Endocrinology.2000年4月;141 (4):1554-9),EP4基因剔除小鼠展示减弱的骨骼再吸收(Miyaura C等人,J Biol Chem 2000,275 (26):19819-23)且EP4拮抗剂展示PGE(2)刺激的破骨细胞生成及破骨细胞骨骼再吸收的部分抑制(Tomita M等人,Bone.2002年1月;30 (1):159-63)。

[0025] W02008/152093公开选择性EP2受体调节剂,其包含在位置3处连接至分子的其余部分的吲哚环及无论如何不经直接连接的芳族取代基取代的嘧啶部分。W02006/044732公开作为PGD2调节剂的嘧啶化合物,主张其适用于例如治疗过敏性疾病;然而,已在以下实验部分陈述的活体外分析法中测试例如例示化合物CAS 1001913-77-4在EP2与EP4受体上不活化。W02008/006583公开作为ALK-5抑制剂的嘧啶衍生物。W02006/044732及W02008/039882公开作为前列腺素D2受体拮抗剂的某些嘧啶衍生物。嘧啶-2-基衍生物公开于W02013/020945、W02012/127032、W02011/144742、W02011/022348、W02009/105220、Bioorg. Med. Chem 2011,21 (13) 4108-4114及Bioorg. Med. Chem 2011,21 (1) 66-75中。所主张的其他具有作为抗癌剂的活性的化合物公开于W02006/128129、W02008/008059及Bioorg. Med. Chem 2013,21 (2),540-546中。W02012/149528公开作为磷酸果糖-激酶的诱导形式的抑制剂的2-甲基-嘧啶衍生物,认为其适用于通过减少肿瘤生长来治疗癌症,该减少肿瘤生长是通过降低癌细胞中极高的糖酵解速率来实现。W02018/013840、W02013/163190、W02015/058067及W02015/058031公开与DNA修复过程相互作用的某些DNA-PK抑制剂。认为本发明化合物适用于通过直接调节癌细胞增殖使癌细胞敏感,及增强癌症化学疗法及放射疗法的功效。

## 发明内容

[0026] 本发明提供作为前列腺素2受体EP2及/或EP4的调节剂的式(I)/式(II)的新颖嘧啶衍生物。某些本发明化合物为EP2与EP4受体的双重拮抗剂。因此,本发明化合物可适用于预防/防治或治疗对EP2受体及/或EP4受体的阻断起反应的疾病,尤其诸如癌症,其中特定方面为通过调节包含肿瘤中免疫系统的再活化的免疫反应来治疗癌症;以及疼痛,尤其包括发炎性疼痛及痛经;子宫内膜异位;动脉粥样硬化患者中的急性局部缺血症综合征;肺炎;神经变性疾病,包括肌肉萎缩性侧索硬化、中风;帕金森病、阿尔茨海默病及HIV相关痴呆;常染色体显性多囊性肾病;及控制女性生育力。

[0027] 1) 本发明的第一方面涉及式(I)化合物



式(I)

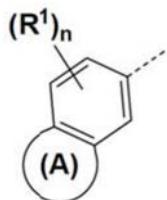
其是用于治疗癌症,其中通过调节包含肿瘤中的免疫系统的再活化的免疫反应来治疗该癌症;

其中该癌症尤其为选自以下的癌症:黑素瘤,包括转移性黑素瘤;肺癌,包括非小细胞肺癌;膀胱癌,包括膀胱癌、尿道上皮细胞癌;肾癌,包括肾细胞癌、转移性肾细胞癌、转移性肾透明细胞癌;胃肠道癌症,包括结肠直肠癌、转移性结肠直肠癌、家族性腺瘤性息肉病(FAP)、食道癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、肝细胞癌及胰脏癌,诸如胰腺癌或胰管癌;子宫内膜癌;卵巢癌;子宫颈癌;神经母细胞瘤;前列腺癌,包括去势耐药性前列腺癌;脑瘤,包括脑转移瘤、恶性神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、神经管胚细胞瘤、脊膜瘤;乳癌,包括三阴性乳癌;口腔肿瘤;鼻咽肿瘤;胸腺癌;头颈癌;白血病,包括急性骨髓白血病、成年人T细胞白血病;癌瘤;腺癌;甲状腺癌,包括乳头状甲状腺癌瘤;绒膜癌;尤文氏肉瘤;骨肉瘤;横纹肌肉瘤;卡堡氏肉瘤;淋巴瘤,包括伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、MALT淋巴瘤;多发性骨髓瘤;及病毒诱导的肿瘤(尤其诸如选自以下的癌症:黑素瘤;肺癌;膀胱癌;肾癌;胃肠道癌症;子宫内膜癌;卵巢癌;子宫颈癌;及神经母细胞瘤);

其中,该化合物任选地与一或多种化学疗法药剂及/或放射疗法及/或靶向疗法组合使用;

其中在式(I)化合物中:

以下片段中的环(A):



表示芳族5或6元环或非芳族5至7元环,该环(A)与苯基稠合,其中该环(A)独立地任选地含有一个或两个独立地选自氮、氧及硫的杂原子(此类融合基团尤其为苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、吲哚基、吲唑基、萘基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氢-苯并[b]噻吩基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、1,3-二氢-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并呋喃基、茚满基、5,6,7,8-四氢-萘基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基、苯并二氢吡喃基(chromanyl)、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、1,2,3,4-四氢-喹啉基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓基)(3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinyl));

其中该片段任选地经(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>取代;其中(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>表示一、二、三或四个任选的取代基(亦即该片段未经取代,或经一、二、三或四个R<sup>1</sup>取代),其中该等取代基R<sup>1</sup>独立地选自(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基)、(C<sub>2-3</sub>)烯基(尤其乙烯基)、(C<sub>2-3</sub>)炔基(尤其乙炔基)、(C<sub>1-3</sub>)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、卤素(尤其氟或氯)、-S-(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基硫烷基)、(C<sub>1-3</sub>)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基、二氟甲氧基)、氰基、氧代基、-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>,其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基);

R<sup>3</sup>表示氢、甲基或三氟甲基(尤其氢);

R<sup>4a</sup>及R<sup>4b</sup>独立地表示氢、甲基,或R<sup>4a</sup>及R<sup>4b</sup>与其所连接的碳原子共同表示环丙-1,1-二基;

R<sup>5a</sup>及R<sup>5b</sup>独立地表示氢、甲基,或R<sup>5a</sup>及R<sup>5b</sup>与其所连接的碳原子共同表示环丙-1,1-二

基；

Ar<sup>1</sup>表示

● 苯基, 或5或6元杂芳基(尤其5元杂芳基, 尤其噻吩基或噻唑基); 其中该苯基或5或6元杂芳基独立地经单、双或三取代, 其中该等取代基独立地选自

■ (C<sub>1-6</sub>) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、1-甲基-丙-1-基、叔丁基、3-甲基-丁基);

■ (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基);

■ (C<sub>1-3</sub>) 氟烷基, 其中该 (C<sub>1-3</sub>) 氟烷基任选地经羟基取代(尤其三氟甲基、2,2,2-三氟-1-羟基-乙基);

■ (C<sub>1-3</sub>) 氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基);

■ 卤素(尤其氟、氯、溴);

■ 氰基;

■ (C<sub>3-6</sub>) 环烷基, 其中该 (C<sub>3-6</sub>) 环烷基未经取代或经氨基单取代(尤其环丙基、1-氨基-环丙基);

■ 含有环氧原子的 (C<sub>4-6</sub>) 环烷基, 其中该含有环氧原子的 (C<sub>4-6</sub>) 环烷基未经取代或经羟基单取代(尤其3-羟基-氧杂环丁-3-基);

■ (C<sub>3-6</sub>) 环烷基至氧基(尤其环丁基-氧基、环戊基-氧基);

■ 羟基;

■ -X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>, 其中

➤ X<sup>1</sup>表示直接键、(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基(尤其-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、-O-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\* (尤其-0-CH<sub>2</sub>-\*、-0-CH(CH<sub>3</sub>)-\*、-0-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-\*、-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*)、-NH-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\* (尤其-NH-CH<sub>2</sub>-\*、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-\*)、-S-CH<sub>2</sub>-\*、-CF<sub>2</sub>-、-CH=CH-、乙烯-1,1-二基、-CH=CH-、-NH-CO-\*、-CO-或 (C<sub>3-5</sub>) 亚环烷基; 其中星号指示连接至-CO-R<sup>01</sup>基团的键; 及

➤ R<sup>01</sup>表示

● -OH;

● -O-(C<sub>1-4</sub>) 烷基(尤其乙氧基、甲氧基);

● -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup>, 其中R<sup>S3</sup>表示 (C<sub>1-4</sub>) 烷基; (C<sub>3-6</sub>) 环烷基, 其中 (C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子; (C<sub>3-6</sub>) 环烷基-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基, 其中 (C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子; (C<sub>1-3</sub>) 氟烷基; 或-NH<sub>2</sub>;

● -O-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>04</sup>, 其中R<sup>04</sup>表示羟基, 或 (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基, 或-N[(C<sub>1-4</sub>) 烷基]<sub>2</sub>;

● -O-CH<sub>2</sub>-O-CO-R<sup>05</sup>, 其中R<sup>05</sup>表示 (C<sub>1-4</sub>) 烷基或 (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基;

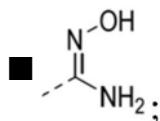
● -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1-4</sub>) 烷基]<sub>2</sub> (尤其-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 或

● (5-甲基-2-氧代基-[1,3]二氧化杂环戊烯-4-基)-甲氧基-;

[其中尤其是, 此类基团-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-COOH、-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-环丙基、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-O-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-O-CO-丙基、(5-甲基-2-氧代基-[1,3]间二氧化杂环戊烯-4-基)-甲基-O-CO-、-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH=CH-

COOH、-CH≡CH-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CF<sub>2</sub>-COOH、-NH-CO-COOH、-CO-COOH、1-羧基-环丙-1-基]；

■-CO-CH<sub>2</sub>-OH；



■2-羟基-3,4-二氧代基-环丁-1-烯基；

■羟基-(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其羟基甲基、1-羟基-乙基)；

■二羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基(尤其1,2-二羟基乙基)；

■羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷氧基(尤其2-羟基-乙氧基)；

■(C<sub>1-4</sub>)烷氧基-(C<sub>2-4</sub>)烷氧基(尤其2-甲氧基-乙氧基)；

■-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>, 其中r表示整数0或1; 且其中R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-4</sub>)烷基、羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基、(C<sub>1-3</sub>)烷氧基-(C<sub>2-4</sub>)烷基或羟基(其中较佳R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>中的至少一者表示氢; 且其中此类基团-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>的特定实例为-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH(CH<sub>3</sub>)、-CO-NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、-CH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OH、-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>或-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-异丙基或-CO-NH-OH)；

■-X<sup>2</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>, 其中X<sup>2</sup>表示-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, 其中m表示整数0或1; 或X<sup>2</sup>表示-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*, 其中星号指示连接至-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>基团的键; 且其中

➤R<sup>N1</sup>及R<sup>N2</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基-(C<sub>2-4</sub>)烷基、(C<sub>3-6</sub>)环烷基或(C<sub>2-3</sub>)氟烷基；

➤或R<sup>N1</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基且R<sup>N2</sup>独立地表示-CO-H、-CO-(C<sub>1-3</sub>)烷基、-CO-(C<sub>1-3</sub>)亚烷基-OH或-CO-O-(C<sub>1-3</sub>)烷基；

➤或R<sup>N1</sup>及R<sup>N2</sup>与其所连接的氮共同形成任选地含有一个环氧或环硫原子的4、5或6元饱和环, 其中该环未经取代, 或经环碳原子上的氧代基单取代, 或经环硫原子上的氧代基双取代；

(尤其此类基团-X<sup>2</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>表示氨基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、氨基-甲基、甲基氨基-甲基、异丁基氨基-甲基、环丙基氨基-甲基、环丁基氨基-甲基、(2-甲氧基乙基)氨基-甲基、(2,2,2-三氟-乙基)-氨基; 或-NH-CO-H、-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CO-H、-NH-CO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH、-NH-CO-O-CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)-CO-O-CH<sub>3</sub>; 或吡咯烷-1-基、2-氧代基-吡咯烷-1-基、1,1-二氧代基-异噻唑-2-基、吗啉-4-基、吖丁啶-1-基或哌啶-1-基; 或2-(二甲基氨基)-乙氧基)；

■-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>, 其中R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基(其中较佳R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>中的至少一者表示氢; 且其中此类基团-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>的特定实例为-NH-CO-NH<sub>2</sub>、-NH-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)；

■-SO<sub>2</sub>-R<sup>S1</sup>, 其中R<sup>S1</sup>表示羟基、(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基), 或-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>, 其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-3</sub>)烷基(其中较佳R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>中的至少一者表示氢; 且其中此类基团-SO<sub>2</sub>-R<sup>S1</sup>的特定实例为-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-OH、-SO<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>)；

■-S-R<sup>S2</sup>, 其中R<sup>S2</sup>表示(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基)、任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-6</sub>)环烷基(尤其环丁基、氧杂环丁-3-基)；

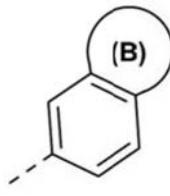
■-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-HET<sup>1</sup>, 其中q表示整数0、1或2(尤其q为0, 亦即HET<sup>1</sup>通过直接键连接至Ar<sup>1</sup>); 且其中HET<sup>1</sup>表示5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵盖其互变异构形式5-羟基-[1,2,4]噁二唑-3-基)、3-氧代基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵盖其互变异构形式3-

羟基-[1,2,4]噁二唑-5-基)或5-硫代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵盖其互变异构形式5-巯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)；

■-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET,其中p表示整数0或1(尤其p为0,亦即HET通过直接键连接至Ar<sup>1</sup>)；且其中HET表示5或6元杂芳基(尤其选自噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基的5元杂芳基),其中该5或6元杂芳基未经取代,或经单取代或经双取代,其中取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基)、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(尤其甲氧基)、-COOH、羟基、羟基-(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其羟基甲基)、任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-5</sub>)环烷基(尤其环丙基、氧杂环丁-3-基)或-NR<sup>N9</sup>R<sup>N10</sup>,其中R<sup>N9</sup>及R<sup>N10</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基),或羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基(尤其2-羟基-乙基)；(尤其此类基团-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET为1H-四唑-5-基、3-羟基-异噁唑-5-基、2-羟基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-氨基-异噁唑-5-基、2-氨基-噁唑-5-基、5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-氨基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[2-羟基-乙基]-氨基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羟基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧杂环丁-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)；

●或Ar<sup>1</sup>表示8至10元双环杂芳基(尤其9或10元双环杂芳基；尤其吲唑基、苯并咪唑基、吲哚基、苯并三唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、喹喔啉基、异喹啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基或咪唑并吡啶基)；其中该8至10元双环杂芳基独立地未经取代、经单取代或经双取代,其中取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基)；(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(尤其甲氧基)；(C<sub>1-3</sub>)氟烷基(尤其三氟甲基)；(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；卤素；氰基；羟基,或-(C<sub>0-3</sub>)亚烷基-COOR<sup>02</sup>,其中R<sup>02</sup>表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其此类基团-(C<sub>0-3</sub>)亚烷基-COOR<sup>02</sup>为-COOH)；(尤其此类8至10元双环杂芳基在未经取代的情况下为1H-苯并咪唑-5-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-2-基、1H-吲唑-5-基、异喹啉-7-基、喹啉-6-基；或若经取代,则为3-羧基-1H-吲哚-6-基、4-羧基-1H-吲哚-2-基、5-羧基-1H-吲哚-2-基、6-羧基-1H-吲哚-2-基、7-羧基-1H-吲哚-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基)、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基或2-羧基-苯并呋喃-6-基)；

●或Ar<sup>1</sup>表示结构(Ar-III)的基团：



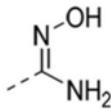
(Ar-III)

其中环(B)表示与苯基稠合的非芳族5或6元环,其中环(B)包含一个或两个独立地选自氮及氧的杂原子(尤其此类基团(Ar-III)为2,3-二氢-苯并呋喃基、2,3-二氢-1H-吲哚基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基、2,3-二氢-1H-噁唑基、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氢苯并[d]异噁唑基、2,3-二氢-异吲哚基、2,3-二氢-苯并噁唑基、1,2,3,4-四氢-喹唑啉基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-酞嗪基)；其中该环(B)独立地未经取代、经单取代或经双取代,其中取代基独立地选自氧代基、(C<sub>1-6</sub>)烷基(尤其甲基、乙基、丙

基、丁基、异丁基)及-(C<sub>0-3</sub>)亚烷基-COOR<sup>03</sup>,其中R<sup>03</sup>表示氢或(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其此类基团(Ar-III)为2-氧化基-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-氧化基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-氧化基-2,3-二氢-1H-吲唑-6-基、2-氧化基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基、1-甲基-2-氧化基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基、1-氧化基-1,2,3,4-四氢-异喹唑-6-基、1-甲基-2-氧化基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-7-基或1-氧化基-1,2,3,4-四氢-异喹唑-7-基)。

[0028] 在子实施例中,Ar<sup>1</sup>尤其表示

●苯基,或5或6元杂芳基;其中该苯基或5或6元杂芳基独立地经单、双或三取代(尤其经双取代),

■其中该等取代基中的一者选自含有环氧原子的(C<sub>4-6</sub>)环烷基,其中该含有环氧原子的(C<sub>4-6</sub>)环烷基未经取代或经羟基单取代;羟基;  -X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>;2-羟基-3,4-二氧化代基-环丁-1-烯基;羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷氧基;-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>; -NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>; -SO<sub>2</sub>-R<sup>S1</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-HET<sup>1</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET;

■且该等取代基中的另一者(若存在)是独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基;(C<sub>1-4</sub>)烷氧基;(C<sub>1-3</sub>)氟烷基;(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基;卤素;氰基;(C<sub>3-6</sub>)环烷基,其中该(C<sub>3-6</sub>)环烷基未经取代或经氨基单取代;(C<sub>3-6</sub>)环烷基-氧基;羟基;羟基-(C<sub>1-4</sub>)烷基;二羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基;羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷氧基;(C<sub>1-4</sub>)烷氧基-(C<sub>2-4</sub>)烷氧基; -X<sup>2</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>; -S-R<sup>S2</sup>;

其中以上基团及取代基如实施例1)中所定义,

●或Ar<sup>1</sup>表示如实施例1)中所定义的8至10元双环杂芳基;其中该8至10元双环杂芳基独立地未经取代、经单取代或经双取代,,其中取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基;(C<sub>1-4</sub>)烷氧基;(C<sub>1-3</sub>)氟烷基;(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基;卤素;氰基;羟基,或-(C<sub>0-3</sub>)亚烷基-COOR<sup>02</sup>,其中R<sup>02</sup>表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基;

●或Ar<sup>1</sup>表示如实施例1)中所定义的结构(Ar-III)的基团。

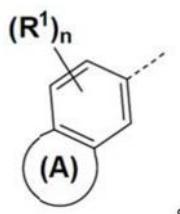
[0029] 2) 第二实施例涉及如实施例1)的化合物,其中R<sup>3</sup>表示氢。

[0030] 3) 另一实施例涉及如实施例1)的化合物,其中R<sup>3</sup>表示甲基。

[0031] 4) 另一实施例涉及如实施例1)至3)中任一项的化合物,其中R<sup>4a</sup>及R<sup>4b</sup>皆表示氢。

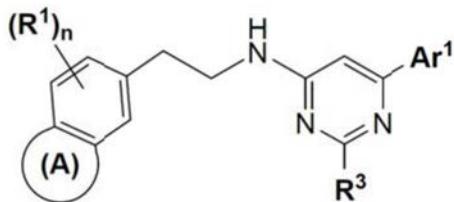
[0032] 5) 另一实施例涉及如实施例1)至4)中任一项的化合物,其中R<sup>5a</sup>及R<sup>5b</sup>皆表示氢。特定式(I)化合物为满足以下条件的化合物:其中R<sup>4a</sup>及R<sup>4b</sup>皆表示氢;且R<sup>5a</sup>及R<sup>5b</sup>皆表示氢。

[0033] 6) 另一实施例涉及如实施例1)至5)中任一项的化合物,其中根据以下实施例8)或17)至20)的关于以下片段定义的特征细节上作必要修改后适用:



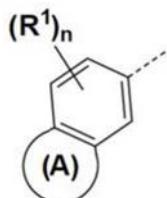
[0034] 7) 另一实施例涉及如实施例1)至6)中任一项的化合物,其中根据以下实施例8)或11)至16)的关于取代基Ar<sup>1</sup>定义的特征在细节上作必要修改后适用。

[0035] 8) 本发明的第二方面涉及式 (II) 化合物



式(II)

其中在式(II)化合物中  
以下片段中的环(A)：

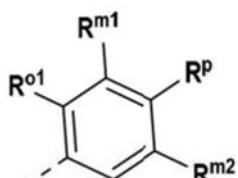


表示芳族5或6元环或非芳族5至7元环,该环(A)与苯基融合,其中该环(A)任选地含有一个或两个独立地选自氮、氧及硫的杂原子(尤其此类稠合基团为苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、吲哚基、吲唑基、萘基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氢-苯并[b]噻吩基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、1,3-二氢-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并呋喃基、茚满基、5,6,7,8-四氢-萘基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基、苯并二氢吡喃基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、1,2,3,4-四氢-喹啉基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓基)；其中该片段任选地经(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>取代；其中(R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>表示一、二、三或四个任选的取代基(亦即该片段未经取代,或经一、二、三或四个R<sup>1</sup>取代),其中该等取代基R<sup>1</sup>独立地选自(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基)、(C<sub>2-3</sub>)烯基(尤其乙烯基)、(C<sub>2-3</sub>)炔基(尤其乙炔基)、(C<sub>1-3</sub>)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、卤素(尤其氟或氯)、-S-(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基硫烷基)、(C<sub>1-3</sub>)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基、二氟甲氧基)、氰基、氧代基、-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>,其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基)；

R<sup>3</sup>表示氢,或甲基(尤其氢)；

Ar<sup>1</sup>表示

●结构(Ar-I)的苯基：



(Ar-I)

其中

■R<sup>p</sup>表示

➤含有环氧原子的(C<sub>4-6</sub>)环烷基,其中该含有环氧原子的(C<sub>4-6</sub>)环烷基未经取代或经羟基单取代(尤其3-羟基-氧杂环丁-3-基)；

➤羟基：

➤-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>,其中

➤X<sup>1</sup>表示直接键、(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基(尤其-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、-O-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\* (尤其-0-CH<sub>2</sub>-\*、-0-CH(CH<sub>3</sub>)-\*、-0-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-\*、-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*)、-NH-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\* (尤其-NH-CH<sub>2</sub>-\*、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-\*)、-S-CH<sub>2</sub>-\*、-CF<sub>2</sub>-、-CH=CH-、乙烯-1,1-二基、-CH≡CH-、-NH-CO-\*、-CO-或(C<sub>3-5</sub>) 亚环烷基;其中星号指示连接至-CO-R<sup>01</sup>基团的键;及

➤R<sup>01</sup>表示

■-OH;

■-O-(C<sub>1-4</sub>) 烷基(尤其乙氧基、甲氧基);

■-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup>,其中R<sup>S3</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基; (C<sub>3-6</sub>) 环烷基,其中(C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子; (C<sub>3-6</sub>) 环烷基-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基,其中(C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子; (C<sub>1-3</sub>) 氟烷基; 或-NH<sub>2</sub>;

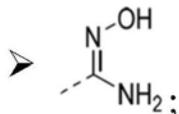
■-O-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>04</sup>,其中R<sup>04</sup>表示羟基,或(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基,或-N[(C<sub>1-4</sub>) 烷基]<sub>2</sub>;

■-O-CH<sub>2</sub>-O-CO-R<sup>05</sup>,其中R<sup>05</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基或(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基;

■-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1-4</sub>) 烷基]<sub>2</sub>(尤其-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);或

■(5-甲基-2-氧代基-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基氧基-;

[其中尤其是,此类基团-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-COOH、-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-环丙基、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-CO-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-O-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-O-CH<sub>2</sub>-O-CO-丙基、(5-甲基-2-氧代基-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基-O-CO-、-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH=CH-COOH、-CH≡CH-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CF<sub>2</sub>-COOH、-NH-CO-COOH、-CO-COOH、1-羧基-环丙-1-基];



➤2-羟基-3,4-二氧代基-环丁-1-烯基;

➤羟基-(C<sub>1-4</sub>) 烷基(尤其羟基甲基、1-羟基-乙基);

➤羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷氧基(尤其2-羟基-乙氧基);

➤-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>,其中r表示整数0或1;且其中R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-4</sub>) 烷基、羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷基、(C<sub>1-3</sub>) 烷氧基-(C<sub>2-4</sub>) 烷基或羟基(其中较佳R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>中的至少一者表示氢;且其中此类基团-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>的特定实例为-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH(CH<sub>3</sub>)、-CO-NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、-CH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OH、-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>或-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-异丙基或-CO-NH-OH);

➤-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>,其中R<sup>N1</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>) 烷基且R<sup>N2</sup>独立地表示-CO-H、-CO-(C<sub>1-3</sub>) 烷基或-CO-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-OH; (尤其此类基团-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>表示-NH-CO-H、-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CO-H、-NH-CO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>或-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH);

➤-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>,其中R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>) 烷基(其中较佳R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>中的至少一者表示氢;且其中此类基团-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>的特定实例为-NH-CO-NH<sub>2</sub>、-NH-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>);

➤-SO<sub>2</sub>-R<sup>S1</sup>, 其中R<sup>S1</sup>表示(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基), 或-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>, 其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-3</sub>)烷基(其中较佳R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>中的至少一者表示氢; 且其中此类基团-SO<sub>2</sub>-R<sup>S1</sup>的特定实例为-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>) ;

➤-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-HET<sup>1</sup>, 其中q表示整数0、1或2(尤其q为0, 亦即HET<sup>1</sup>通过直接键连接至Ar<sup>1</sup>); 且其中HET<sup>1</sup>表示5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵盖其互变异构形式5-羟基-[1,2,4]噁二唑-3-基)、3-氧代基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵盖其互变异构形式3-羟基-[1,2,4]噁二唑-5-基)或5-硫代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵盖其互变异构形式5-巯基-[1,2,4]噁二唑-3-基);

➤-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET, 其中p表示整数0或1(尤其p为0, 亦即HET通过直接键连接至Ar<sup>1</sup>); 且其中HET表示5元杂芳基(尤其噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基), 其中该5元杂芳基未经取代, 或经单取代或双二取代, 其中取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基)、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(尤其甲氧基)、-COOH、羟基、羟基-(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其羟基甲基)、任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-5</sub>)环烷基(尤其环丙基、氧杂环丁-3-基), 或-NR<sup>N9</sup>R<sup>N10</sup>, 其中R<sup>N9</sup>及R<sup>N10</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基)或羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基(尤其2-羟基-乙基); (尤其此类基团-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET为1H-四唑-5-基、3-羟基-异噁唑-5-基、2-羟基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-氨基-异噁唑-5-基、2-氨基-噁唑-5-基、5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-氨基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羟基-乙基)]-氨基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羟基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧杂环丁-3-)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基);

■ R<sup>m1</sup>表示

➤氢;

➤(C<sub>1-6</sub>)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基);

➤(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基);

➤(C<sub>1-3</sub>)氟烷基(尤其三氟甲基);

➤(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基);

➤卤素(尤其氟或氯);

➤(C<sub>3-6</sub>)环烷基(尤其环丙基);

➤(C<sub>3-6</sub>)环烷基-氧基(尤其环丙基-氧基、环丁基-氧基、环戊基-氧基);

➤羟基;

➤羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷氧基(尤其2-羟基-乙氧基);

➤-X<sup>2</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>, 其中X<sup>2</sup>表示直接键; 或X<sup>2</sup>表示-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*, 其中星号指示连接至-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>基团的键; 且其中R<sup>N1</sup>及R<sup>N2</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基), 或(C<sub>3-6</sub>)环烷基(尤其环丙基); (尤其此类基团-X<sup>2</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>表示氨基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基; 或2-(二甲基氨基)-乙氧基);

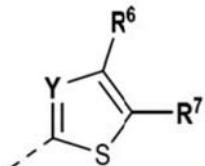
➤-S-R<sup>S2</sup>, 其中R<sup>S2</sup>表示(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基)、或任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-6</sub>)环烷基(尤其环丁基、氧杂环丁-3-基);

其中在子实施例中,  $R^{m1}$  尤其与氢不同;

■  $R^{m2}$  表示氢、甲基、氟或氯; 及

■  $R^{o1}$  表示氢; 或在  $R^{m2}$  表示氢的情况下,  $R^{o1}$  表示氢或氟;

● 或  $Ar^{l1}$  表示结构 (Ar-II) 的 5 元杂芳基:



(Ar-II)

其中

■ Y 表示  $CR^8$ , 其中  $R^8$  尤其表示氢, 或卤素 (尤其氟、氯); 或 Y 表示 N;

■  $R^7$  表示

➤ 含有环氧原子的 ( $C_{4-6}$ ) 环烷基, 其中该含有环氧原子的 ( $C_{4-6}$ ) 环烷基未经取代或经羟基单取代 (尤其 3-羟基-氧杂环丁-3-基);

➤  $-X^1-CO-R^{01}$ , 其中

➤  $X^1$  表示直接键、( $C_{1-3}$ ) 亚烷基 (尤其  $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ )、 $-O-$  ( $C_{1-3}$ ) 亚烷基-\* (尤其  $-O-CH_2-*$ 、 $-O-CH(CH_3)-*$ 、 $-O-C(CH_3)_2-*$ 、 $-O-CH_2-CH_2-*$ )、 $-NH-$  ( $C_{1-3}$ ) 亚烷基-\* (尤其  $-NH-CH_2-*$ 、 $-NH-CH(CH_3)-*$ )、 $-S-CH_2-*$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH\equiv CH-$ 、 $-NH-CO-*$ 、 $-CO-$  或 ( $C_{3-5}$ ) 亚环烷基; 其中星号指示连接至  $-CO-R^{01}$  基团的键; 及

➤  $R^{01}$  表示

■  $-OH$ ;

■  $-O-$  ( $C_{1-4}$ ) 烷基 (尤其乙氧基、甲氧基);

■  $-NH-SO_2-R^{S3}$ , 其中  $R^{S3}$  表示 ( $C_{1-4}$ ) 烷基; ( $C_{3-6}$ ) 环烷基, 其中 ( $C_{3-6}$ ) 环烷基任选地含有环氧原子; ( $C_{3-6}$ ) 环烷基- ( $C_{1-3}$ ) 亚烷基, 其中 ( $C_{3-6}$ ) 环烷基任选地含有环氧原子; ( $C_{1-3}$ ) 氟烷基; 或  $-NH_2$ ;

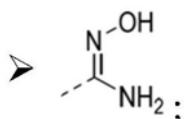
■  $-O-CH_2-CO-R^{04}$ , 其中  $R^{04}$  表示羟基, 或 ( $C_{1-4}$ ) 烷氧基, 或  $-N[(C_{1-4})\text{烷基}]_2$ ;

■  $-O-CH_2-O-CO-R^{05}$ , 其中  $R^{05}$  表示 ( $C_{1-4}$ ) 烷基或 ( $C_{1-4}$ ) 烷氧基;

■  $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})\text{烷基}]_2$  (尤其  $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ ); 或

■ (5-甲基-2-氧代基-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基氧基-;

[其中尤其是, 此类基团  $-X^1-CO-R^{01}$  表示  $-COOH$ 、 $-CO-O-CH_3$ 、 $-CO-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-O-C(CH_3)_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-CO-NH-SO_2-CH_3$ 、 $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$ 、 $-CO-NH-SO_2-$  环丙基、 $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$ 、 $-CO-NH-SO_2-NH_2$ 、 $-CO-O-CH_2-COOH$ 、 $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$ 、 $-CO-O-CH_2-O-CO-O-C_2H_5$ 、 $-CO-O-CH_2-O-CO-$  丙基、(5-甲基-2-氧代基-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基- $O-CO-$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CO-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CO-O-C_2H_5$ 、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-CH=CH-COOH$ 、 $-CH\equiv CH-CO-O-C_2H_5$ 、 $-CF_2-COOH$ 、 $-NH-CO-COOH$ 、 $-CO-COOH$ 、1-羧基-环丙-1-基];



➤2-羟基-3,4-二氧代基-环丁-1-烯基；

➤羟基-(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其羟基甲基、1-羟基-乙基)；

➤羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷氧基(尤其2-羟基-乙氧基)；

➤-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>,其中r表示整数0或1;且其中R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-4</sub>)烷基、羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基、(C<sub>1-3</sub>)烷氧基-(C<sub>2-4</sub>)烷基或羟基(其中较佳R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>中的至少一者表示氢;且其中此类基团-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>的特定实例为-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH(CH<sub>3</sub>)、-CO-NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、-CH<sub>2</sub>-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OH、-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>或-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-异丙基或-CO-NH-OH)；

➤-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>,其中R<sup>N1</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基且R<sup>N2</sup>独立地表示-CO-H、-CO-(C<sub>1-3</sub>)烷基或-CO-(C<sub>1-3</sub>)亚烷基-OH;尤其此类基团-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>表示-NH-CO-H、-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CO-H、-NH-CO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>或-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)；

➤-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>,其中R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基(其中较佳R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>中的至少一者表示氢;且其中此类基团-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>的特定实例为-NH-CO-NH<sub>2</sub>、-NH-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)；

➤-SO<sub>2</sub>-R<sup>S1</sup>,其中R<sup>S1</sup>表示(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基),或-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>,其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-3</sub>)烷基(其中较佳R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>中的至少一者表示氢;且其中此类基团-SO<sub>2</sub>-R<sup>S1</sup>的特定实例为-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>)；

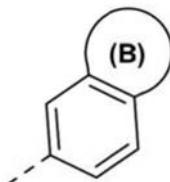
➤-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-HET<sup>1</sup>,其中q表示整数0、1或2(尤其q为0,亦即HET<sup>1</sup>通过直接键连接至Ar<sup>1</sup>);且其中HET<sup>1</sup>表示5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵盖其互变异构形式5-羟基-[1,2,4]噁二唑-3-基)、3-氧代基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵盖其互变异构形式3-羟基-[1,2,4]噁二唑-5-基)或5-硫代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵盖其互变异构形式5-巯基-[1,2,4]噁二唑-3-基)；

➤-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET,其中p表示整数0或1(尤其p为0,亦即HET通过直接键连接至Ar<sup>1</sup>);且其中HET表示5元杂芳基(尤其噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基),其中该5元杂芳基未经取代,或经单取代或双二取代,其中取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基)、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(尤其甲氧基)、-COOH、羟基、羟基-(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其羟基甲基)、任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-5</sub>)环烷基(尤其环丙基、氧杂环丁-3-基),或-NR<sup>N9</sup>R<sup>N10</sup>,其中R<sup>N9</sup>及R<sup>N10</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基)或羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基(尤其2-羟基-乙基);尤其此类基团-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET为1H-四唑-5-基、3-羟基-异噁唑-5-基、2-羟基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-氨基-异噁唑-5-基、2-氨基-噁二唑-5-基、5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-氨基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[2-羟基-乙基]-氨基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羟基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-氨基-1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)；

■R<sup>6</sup>表示

➤(C<sub>1-6</sub>)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基)；

- (C<sub>1-4</sub>) 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基)；
- (C<sub>1-3</sub>) 氟烷基(尤其三氟甲基)；
- (C<sub>1-3</sub>) 氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；
- 卤素(尤其氟或氯)；
- 羟基；
- (C<sub>3-6</sub>) 环烷基(尤其环丙基)；
- (C<sub>3-6</sub>) 环烷基-氧基(尤其环丙基-氧基、环丁基-氧基、环戊基-氧基)；
- 羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷氧基(尤其2-羟基-乙氧基)；
- -X<sup>2</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>，其中X<sup>2</sup>表示直接键；或X<sup>2</sup>表示-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*，其中星号指示连接至-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>基团的键；且其中R<sup>N1</sup>及R<sup>N2</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-4</sub>) 烷基或(C<sub>3-6</sub>) 环烷基；(尤其此类基团-X<sup>2</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>表示氨基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基；或2-(二甲基氨基)-乙氧基)；
- -S-R<sup>S2</sup>，其中R<sup>S2</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基)、或任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-6</sub>) 环烷基(尤其环丁基、氧杂环丁-3-基)；
- 或Ar<sup>1</sup>表示8至10元双环杂芳基(尤其9或10元双环杂芳基；尤其吲哚基、苯并咪唑基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、喹喔啉基、异喹啉基或喹啉基)；其中该8至10元双环杂芳基独立地经-(C<sub>0-3</sub>) 亚烷基-COOR<sup>02</sup>单取代，其中R<sup>02</sup>表示氢或(C<sub>1-4</sub>) 烷基(尤其甲基) (其中尤其此类基团-(C<sub>0-3</sub>) 亚烷基-COOR<sup>02</sup>为-COOH)；(尤其此类8至10元双环杂芳基为3-羧基-1H-吲哚-6-基、4-羧基-1H-吲哚-2-基、5-羧基-1H-吲哚-2-基、6-羧基-1H-吲哚-2-基、7-羧基-1H-吲哚-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基)、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基或2-羧基-苯并呋喃-6-基)；
- 或Ar<sup>1</sup>表示结构(Ar-III)的基团：



(Ar-III)

其选自2-氧代基-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-氧代基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-氧代基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基、1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基、1-氧代基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基、1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-7-基及1-氧代基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基。

### 【实施方式】

[0036] 式(I)/式(II)的化合物可含有一或多个立体对称或不对称中心，诸如一或多个不对称碳原子，其可以(R)-以及(S)-构型存在。式(I)/式(II)的化合物可进一步涵盖具有一或多个双键的化合物，其可以Z-以及E-构型存在，及/或在环系统中具有取代基的化合物，其可相对于彼此以顺式以及反式构型存在。因此，式(I)/式(II)的化合物可以立体异构体的混合物或较佳纯立体异构体形式存在。立体异构体的混合物可以本领域技术人员所已知

的方式来分离。

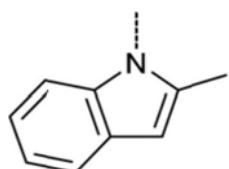
[0037] 在特定化合物(或通用结构)称为(R)-或(S)-对映异构体的情况下,此类名称应理解为是指尤其富集基本上纯的对映异构形式的相应化合物(或通用结构)。类似地,在化合物中的特定不对称中心称为(R)-或(S)-构型或某一相对构型的情况下,此类名称应理解为是指关于该不对称中心的相应构型,尤其富集基本上纯形式的化合物。类似地,顺式或反式名称应理解为是指尤其富集基本上纯形式的相应相对构型的相应立体异构体。类似地,在特定化合物(或通用结构)称为Z-或E-立体异构体的情况下(或在化合物中的特定双键称为呈Z-或E-构型的情况下),此类名称应理解为是指尤其富集基本上纯的立体异构形式的相应化合物(或通用结构)(或关于双键的相应构型,尤其富集基本上纯形式的化合物)。

[0038] 在本发明的情形下,应了解当在立体异构体的情况下使用时,术语“富集”意指相对于各自其他立体异构体/相应其他立体异构体的全部,相应立体异构体以至少70:30、尤其至少90:10(亦即纯度为至少70重量%,尤其至少90重量%)的比率存在。

[0039] 在本发明的情形下,当在立体异构体的情况下使用时,应了解术语“基本上纯”意指相对于相应其他立体异构体/相应其他立体异构体的全部,相应立体异构体以至少95重量%,尤其至少99重量%的纯度存在。

[0040] 本发明亦包括同位素标记,尤其<sup>2</sup>H(氘)标记的如实施例1)至29)的式(I)/式(II)的化合物,除了一或多个原子各自由具有相同原子数,但原子质量与在自然界中通常发现的原子质量不同的原子置换以外,该等化合物与式(I)/式(II)的化合物相同。同位素标记,尤其<sup>2</sup>H(氘)标记的式(I)/式(II)的化合物及其盐属于本发明的范围内。用较重同位素<sup>2</sup>H(氘)取代氢可产生较大代谢稳定性,使得例如活体内半衰期增加或剂量需求降低,或可引起对细胞色素P450酶的抑制降低,产生例如改良的安全概况。在本发明的一个实施例中,式(I)/式(II)的化合物未经同位素标记,或其仅由一或多个氘原子标记。在子实施例中,式(I)/式(II)的化合物完全未经同位素标记。同位素标记的式(I)/式(II)的化合物可类似于下文所述的方法来制备,但使用适合的试剂或起始物质的适当同位素变体。

[0041] 在本专利申请案中,标绘为点线的键展示所标绘的基团的连接点。举例而言,以下标绘的基团



为2-甲基-1H-咪唑-1-基。

[0042] 在一些实例中,式(I)/式(II)的化合物可含有互变异构形式。此类互变异构形式涵盖于本发明的范围中。在互变异构形式存在某一残基且仅公开或定义此类残基的一种形式的情况下,应了解其他互变异构形式涵盖于此类所公开的残基内。举例而言,应理解,基团2-氧代基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基亦涵盖其互变异构形式2-羟基-1H-苯并[d]咪唑-5-基及2-羟基-3H-苯并[d]咪唑-5-基。类似地,5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(或者称为5-氧代基-4H-[1,2,4]噁二唑-3-基)涵盖其互变异构形式5-羟基-[1,2,4]噁二唑-3-基且3-氧代基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基(或者称为3-氧代基-2H-[1,2,4]噁二唑-5-基)涵盖其互变异构形式3-羟基-[1,2,4]噁二唑-5-基。

[0043] 在化合物、盐、医药组合物、疾病及其类似物使用复数形式的情况下,此复数形式亦意图意指单一化合物、盐或其类似物。

[0044] 视需要及有利的,应理解,任何对如实施例1)至29)的式(I)/式(II)的化合物的参考亦参考此类化合物的盐(且尤其医药学上可接受的盐)。

[0045] 术语“医药学上可接受的盐”是指保持本发明化合物的所需生物活性且呈现最小非所需毒理学作用的盐。视本发明化合物中碱性及/或酸性基团的存在而定,此类盐包括无机酸或有机酸加成盐及/或无机碱或有机碱加成盐。作为参考,参见例如“Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.”, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (编), Wiley-VCH, 2008; 及“Pharmaceutical Salts and Co-crystals”, Johan Wouters及Luc Quéré (编), RSC Publishing, 2012。

[0046] 除非以其他方式明确阐述的定义提供更广泛或更窄的定义,否则本文中提供的定义意图同等地适用于如实施例1)至22)中的任一者及(在细节上作必要修改后)本说明书及申请专利范围内所定义的式(I)/式(II)的化合物。应充分理解,术语的定义或较佳定义界定且可替换各自术语,独立于(及组合)如本文所定义的任何或所有其他术语的任何定义或较佳定义。当基团Ar<sup>1</sup>或其取代基进一步定义时,此类定义意图在细节上作必要修改后亦适用于基团(Ar-I)、(Ar-II)及(Ar-III)及其各自取代基。

[0047] 当取代基称为任选的时,应理解,此类取代基可不存在(亦即各自残基关于此类任选的取代基为未经取代),在此情况下,所有具有游离价数的位置(此类任选的取代基可能已经连接至该等位置;例如在芳环,具有游离价数的环碳原子及/或环氮原子)在适当时经氢取代。类似地,当术语“任选地”在(环)杂原子的情形下使用时,该术语意指各自任选的杂原子或其类似物不存在(亦即某一部分不含有/为碳环/或其类似物),或各自任选的杂原子或其类似物如明确定义存在。

[0048] 术语“卤素”意指氟、氯、溴或碘;尤其氟、氯或溴;较佳氟或氯。

[0049] 单独或组合使用的术语“烷基”是指含有一至六个碳原子的饱和直链或分支链烃基。术语“(C<sub>x-y</sub>)烷基”(x及y各自为整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烷基。举例而言,(C<sub>1-6</sub>)烷基含有一至六个碳原子。烷基的实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、3-甲基-丁基、2,2-二甲基-丙基及3,3-二甲基-丁基。为避免任何疑义,若基团称为例如丙基或丁基,其分别意指正丙基、正丁基。较佳为甲基及乙基。最佳为甲基。作为苯基或5或6元杂芳基的Ar<sup>1</sup>的取代基较佳为甲基、乙基、丙基、异丁基、1-甲基-丙-1-基、叔丁基、3-甲基-丁基。

[0050] 单独或组合使用的术语“-(C<sub>x-y</sub>)亚烷基-”是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的二价键烷基。较佳地,-(C<sub>1-y</sub>)亚烷基的连接点呈1,1-二基、1,2-二基或1,3-二基配置。若(C<sub>0-y</sub>)亚烷基与另一取代基组合使用,则该术语意指该取代基经由(C<sub>1-y</sub>)亚烷基连接至分子的其余部分,或其直接连接至分子的其余部分(亦即(C<sub>0</sub>)亚烷基表示将该取代基连接至分子的其余部分的直接键)。若未另外明确指示,则亚烷基-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-是指-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-。对于连接符X<sup>1</sup>,(C<sub>1-3</sub>)亚烷基的实例为-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-及-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,尤其-CH<sub>2</sub>-及-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-。如取代基-(C<sub>0-3</sub>)亚烷基-COOR<sup>02</sup>及(C<sub>0-3</sub>)亚烷基-COOR<sup>03</sup>中所用的(C<sub>0-3</sub>)亚烷基的实例分别为(C<sub>0</sub>)亚烷基及亚甲基。

[0051] 单独或组合使用的术语“烷氧基”是指其中烷基如先前所定义的烷基-0-基团。术

语“ $(C_{x-y})$  烷氧基”(x及y各自为整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的烷氧基。举例而言,  $(C_{1-4})$  烷氧基意指式  $(C_{1-4})$  烷基-0-的基团, 其中术语“ $(C_{1-4})$  烷基”具有先前给出的意义。烷氧基的实例为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、第二丁氧基及叔丁氧基。较佳为乙氧基且尤其甲氧基。作为苯基或5或6元杂芳基的 $Ar^1$ 的取代基较佳为甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丁氧基。

[0052] 单独或组合使用的术语“氟烷基”是指如先前所定义的含有一至三个碳原子的烷基, 其中一或多个(及可能所有)氢原子已由氟置换。术语“ $(C_{x-y})$  氟烷基”(x及y各自为整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的氟烷基。举例而言,  $(C_{1-3})$  氟烷基含有一至三个碳原子, 其中一至七个氢原子已由氟置换。氟烷基的代表性实例包括三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。较佳为 $(C_1)$  氟烷基, 诸如三氟甲基。“ $(C_{1-3})$  氟烷基, 其中该 $(C_{1-3})$  氟烷基任选地经羟基取代”的实例为2,2,2-三氟-1-羟基-乙基。

[0053] 单独或组合使用的术语“氟烷氧基”是指如先前所定义的含有一至三个碳原子的烷氧基, 其中一或多个(及可能所有)氢原子已由氟置换。术语“ $(C_{x-y})$  氟烷氧基”(x及y各自为整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的氟烷氧基。举例而言,  $(C_{1-3})$  氟烷氧基含有一至三个碳原子, 其中一至七个氢原子已由氟置换。氟烷氧基的代表性实例包括三氟甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基及2,2,2-三氟乙氧基。较佳为 $(C_1)$  氟烷氧基, 诸如三氟甲氧基及二氟甲氧基, 以及2,2,2-三氟乙氧基。

[0054] 单独或组合使用的术语“环烷基”是指含有三至六个碳原子的饱和单环烃环。术语“ $(C_{x-y})$  环烷基”(x及y各自为整数)是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的环烷基。举例而言,  $(C_{3-6})$  环烷基含有三至六个碳原子。环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基及环庚基。较佳为环丙基、环丁基及环戊基; 尤其环丙基。含有一个环氧原子的环烷基的实例尤其为环氧丙烷基。其中该 $(C_{3-6})$  环烷基任选地经氨基单取代的 $(C_{3-6})$  环烷基的实例为环丙基、1-氨基-环丙基。其中该 $(C_{3-6})$  环烷基经-COOH单取代的 $(C_{3-6})$  环烷基的实例为1-羧基-环丙基、1-羧基-环戊基。

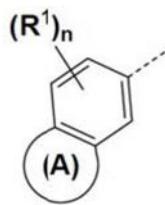
[0055] 单独或组合使用的术语“- $(C_{x-y})$  亚环烷基-”是指含有x至y个碳原子的如先前所定义的二价键环烷基。较佳地, 任何二价键环烷基的连接点呈1,1-二基或1,2-二基配置。实例为环丙-1,1-二基、环丙-1,2-二基及环戊-1,1-二基; 较佳为环丙-1,1-二基。

[0056]  $(C_{3-6})$  环烷基-氧基的实例为环丁基-氧基及环戊基-氧基。

[0057] 如基团-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>中所用的烷基化氨基-N[ $(C_{1-4})$  烷基]<sub>2</sub>(其中R<sup>01</sup>表示-0-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>04</sup>, 其中R<sup>04</sup>表示-N[ $(C_{1-4})$  烷基]<sub>2</sub>; 或其中R<sup>01</sup>表示-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[ $(C_{1-4})$  烷基]<sub>2</sub>)使得独立地选择两个各自 $(C_{1-4})$  烷基。此类氨基-N[ $(C_{1-4})$  烷基]<sub>2</sub>的较佳实例为-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

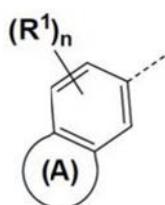
[0058] 单独或组合使用且在未以较宽或较窄方式明确定义下术语“杂环”是指含有一个或两个(尤其一个)独立地选自氮、硫及氧(尤其一个氮原子、两个氮原子、一个氮原子及一个氧原子或一个氮原子及一个硫原子)的环杂原子的饱和单环烃环。术语“ $(C_{x-y})$  杂环”是指含有x至y个环原子的此类杂环。杂环未经取代或如明确定义经取代。

[0059] 以下片段的实例:



其中环(A)表示芳族5或6元环,该环(A)与苯基稠合,其中该环(A)任选地含有一个或两个独立地选自氮、氧及硫的杂原子,为呡哚基、异呡哚基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、呡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基及酞嗪基;尤其苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、呡哚基、呡唑基、萘基、喹啉基及异喹啉基。以上基团未经取代或如明确定义经取代。

[0060] 以下片段的实例:



其中环(A)表示非芳族5元至7元环,该环(A)与苯基稠合,其中该环(A)独立地任选地含有一个或两个独立地选自氮、氧及硫的杂原子,为2,3-二氢-苯并[b]噻吩基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、1,3-二氢-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并呋喃基、茚满基、5,6,7,8-四氢-萘基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基、苯并二氢吡喃基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、1,2,3,4-四氢-喹啉基及3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓基。以上基团未经取代或如明确定义经取代。

[0061] 如关于(Ar-III)使用的由“与苯基融合的非芳族5或6元环,其中环(B)包含一个或两个独立地选自氮及氧的杂原子”组成的基团是指苯基,其与如先前所定义的(C<sub>5-6</sub>)杂环稠合。实例为2,3-二氢-苯并呋喃基、2,3-二氢-1H-呡哚基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基、2,3-二氢-1H-呡唑基、2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氢苯并[d]异噁唑基、2,3-二氢-异呡哚基、3-二氢-苯并噁唑-6-基、2,3-二氢-苯并噁唑-5-基、1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基、1,2,3,4-四氢-喹唑啉-7-基、1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基及1,2,3,4-四氢-酞嗪-6-基。以上基团未经取代、经单取代或经双取代,其中取代基独立地选自氧代基、(C<sub>1-6</sub>)烷基及-(C<sub>0-3</sub>)亚烷基-COOR<sup>03</sup>,其中R<sup>03</sup>表示氢或(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基);尤其取代基独立地选自氧代基、甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基或-COOH,其中取代基连接至稠合5或6元非芳环。氧代基取代基较佳连接至处于环氮原子的α位置的环碳原子。此类基团的较佳实例为2,3-二氢-苯并呋喃基、2,3-二氢-1H-呡哚基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基;以及经氧代基取代的杂环基3-氧代基-2,3-二氢-1H-呡唑基、2-氧代基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基、3-氧代基-2,3-二氢苯并[d]异噁唑基、2-氧代基-1,3-二氢-呡哚基、1-氧代基-2,3-二氢-异呡哚基、2-氧代基-2,3-二氢-苯并噁唑基、2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉基、1-氧代基-1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,4-二氧代基-1,2,3,4-四氢-酞嗪基;其中以上基团任选地具有一个(其他)独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基及-(C<sub>0-3</sub>)亚烷基-COOR<sup>03</sup>的取代基,其中R<sup>03</sup>表示氢或(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基)。特定实例为2-氧代基-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-氧代

基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-氧代基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基、1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基、1-氧代基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基、1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-7-基及1-氧代基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基。

[0062] 为避免疑义,具有互变异构形式的主要视为非芳族的某些基团,诸如2-氧代基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑基在本文中定义为8至10元部分芳族稠合双环杂环基,甚至其对应互变异构形式(2-羟基-1H-苯并[d]咪唑基)亦可视为8至10元双环杂芳基。

[0063] 单独或组合使用的术语“芳基”意指苯基或萘基,尤其为苯基。上文所提及的芳基为未经取代或如明确定义经取代。

[0064] 表示苯基的取代基Ar<sup>1</sup>的实例尤其为在相对于分子的其余部分的连接点的对位至少经单取代的基团。此外,表示苯基的此类基团Ar<sup>1</sup>可具有一个或两个其他取代基,尤其在一个或两个相对于分子的其余部分的连接点的间位。此类苯基的各自取代基如明确定义。

[0065] 单独或组合使用的术语“杂芳基”意指含有一个至最多四个杂原子(各自独立地选自氧、氮及硫)的5至10元单环或双环芳环。此类杂芳基的实例为5元杂芳基,诸如呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基;6元杂芳基,诸如吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基;以及8至10元双环杂芳基,诸如吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑并吡嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基及咪唑并噻唑基。上文所提及的杂芳基为未经取代或如明确定义经取代。

[0066] 对于表示“5或6元杂芳基”的取代基Ar<sup>1</sup>,术语意指以上提及的5或6元基团,尤其诸如吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、异噁唑基、噻唑基或噻吩基。该术语尤其是指5元基团,尤其诸如噻唑基或噻吩基;尤其是,噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基。较佳为噻吩基,尤其噻吩-2-基;或噻唑基,尤其噻唑-2-基。以上基团如明确定义经取代。噻吩-2-基或噻唑-2-基尤其经位置5处的一个取代基及位置4处的第二取代基双取代(且,对于噻吩-2-基,任选地位置3处的卤素取代基)。

[0067] 对于表示“8至10元双环杂芳基”的取代基Ar<sup>1</sup>,该术语意指上文所提及的8至10元杂芳基。该术语尤其是指9或10元杂芳基,尤其诸如吲哚基、苯并咪唑基、吲哚基、苯并三唑基、苯并噁唑基、喹喔啉基、异喹啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基及咪唑并吡啶基,以及苯并呋喃基、苯并噻吩基及苯并噻唑基。以上基团未经取代或如明确定义经取代。特定实例为1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1-甲基-1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1-甲基-1H-吲哚-6-基、3-甲基-1H-吲哚-6-基、3-甲氧基-1H-吲哚-6-基、6-甲氧基-1H-吲哚-5-基、1H-苯并咪唑-5-基、2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基、2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-基、1H-苯并三唑-5-基、2-甲基-苯并噁唑-5-基、2-甲基-苯并噁唑-6-基、喹喔啉-6-基、异喹啉-7-基、喹啉-6-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、2-羧基-1H-吲哚-5-基、3-羧基-1H-吲哚-6-基、4-羧基-1H-吲哚-2-基、5-羧基-1H-吲哚-2-基、6-羧基-1H-吲哚-2-基、7-羧基-1H-吲哚-2-基、7-羧

基-1H-吲哚-4-基、7-羧基-1-甲基-1H-吲哚-4-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基)、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基及2-羧基-苯并呋喃-6-基。较佳实例为1H-苯并咪唑-5-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-5-基,以及8至10元双环杂芳基,其经-(C<sub>0-3</sub>)亚烷基-COOR<sup>02</sup>单取代,诸如3-羧基-1H-吲哚-6-基、4-羧基-1H-吲哚-2-基、5-羧基-1H-吲哚-2-基、6-羧基-1H-吲哚-2-基、7-羧基-1H-吲哚-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基)、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基及2-羧基-苯并呋喃-6-基以及3-羧基-1H-吲哚-6-基及7-羧基-1H-吲哚-4-基。

[0068] 对于取代基“-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET,其中p表示整数0或1且其中HET表示5或6元杂芳基”,此类5或6元杂芳基如先前所定义;尤其含氮5元杂芳基,尤其诸如四唑基或噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基或三唑基。以上基团未经取代或如明确定义经取代。基团-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-较佳不存在,亦即p表示整数0且基团HET直接结合于Ar<sup>1</sup>。-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET的特定实例尤其为-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-HET基团1H-四唑-5-基、3-羟基-异噁唑-5-基、2-羟基-[1,3,4]噁二唑-4-基;其他实例为3-氨基-异噁唑-5-基、2-氨基-噁唑-5-基、5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-氨基-[1,2,4]噁二唑-3-基5-[(2-羟基-乙基)]-氨基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羟基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧杂环丁-3-)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基及2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基;以及1H-吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、3-甲基-吡唑-1-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、5-甲基-1H-吡唑-3-基、3,5-二甲基-吡唑-1-基、4-羧基-1H-吡唑-3-基、1H-咪唑-2-基、3-甲基-3H-咪唑-4-基、2-甲基-1H-咪唑-4-基、1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基、1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基、1,5-二甲基-1H-咪唑-4-基、2-环丙基-1H-咪唑-4-基、2-环丙基-1-甲基-1H-咪唑-4-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基、5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基、异噁唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、4-甲基-噻唑-2-基、2-甲基-噻唑-4-基、2-氨基-5-甲基-噻唑-4-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-羧基-噻唑-2-基、2-羧基-噻唑-4-基、2-羟基-噻唑-4-基、2-氨基-2-氧代基乙基)噻唑-4-基、异噁唑-3-基、异噁唑-5-基、3-甲基-异噁唑-5-基、4-甲基-异噁唑-5-基、4-羧基-3-甲基-异噁唑-5-基、噁唑-5-基、2-甲基-噁唑-5-基、2-(2-羧基乙基)-噁唑-5-基、2-(2-羧基乙基)-4-甲基-噁唑-5-基、4H-[1,2,4]三唑-3-基、1H-[1,2,4]三唑-1-基、2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基、吡啶-2-基、4-氟-吡啶-2-基、嘧啶-2-基、5-氟-嘧啶-2-基、5-甲氧基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-嘧啶-2-基、6-甲氧基-嘧啶-4-基、6-二甲基氨基-嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、6-甲氧基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-哒嗪-3-基、3H-咪唑-4-基、3H-[1,2,3]三唑-4-基、噁唑-2-基及4,5-二甲基-噁唑-2-基。为避免疑义,具有互变异构形式的主要视为芳族的某些基团(诸如3-羟基-异噁唑基或2-羟基-[1,3,4]噁二唑基)在本文中定义为杂芳基HET,甚至其对应互变异构形式(分别为3-氧代基-2,3-二氢-2H-异噁唑基、2-氧代基-2,3-二氢-3H-[1,3,4]噁二唑基)亦可视为非芳族基团。类似地,如关于取代基HET<sup>1</sup>所定义的具有互变异构形式的主要视为非芳族的某些基团(诸如5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基或5-硫代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基)在本文中定义为不为如关于HET所定义的经取代的杂芳基的部分,甚至其对应互变异构形式(分别为5-羟基-[1,2,4]噁二唑基、5-巯基-[1,2,4]噁二唑基)亦可视为杂芳基。应理解,相应的互变异构体涵盖于如所

定义的各自范围中。

[0069] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0070] 术语“氧代基”是指基团=O, 其较佳连接至链或如例如羰基-(CO)-或磺酰基-(SO<sub>2</sub>)-中的环碳或硫原子。

[0071] 如关于作为苯基或5或6元杂芳基的Ar<sup>1</sup>的取代基所使用的“-X<sup>2</sup>-NR<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>”基团的实例为氨基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、氨基-甲基、甲基氨基-甲基、异丁基氨基-甲基、环丙基氨基-甲基、环丁基氨基-甲基、(2-甲氧基乙基)氨基-甲基、(2,2,2-三氟-乙基)-氨基; 或-NH-CO-H、-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CO-H、-NH-CO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH、-NH-CO-O-CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)-CO-O-CH<sub>3</sub>; 或吡咯烷-1-基、2-氧代基-吡咯烷-1-基、1,1-二氧化基-异噻唑-2-基、吗啉-4-基、吖丁啶-1-基或哌啶-1-基; 及2-(二甲基氨基)-乙氧基。

[0072] 如关于基团Ar<sup>1</sup>的取代基使用的基团“-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>”的实例为脲基(-NH-CO-NH<sub>2</sub>)及3-乙基脲基(-NH-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)。

[0073] 如关于基团Ar<sup>1</sup>的取代基使用的基团“-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>”, 其中r表示整数0或1”的实例较佳为其中r表示整数0且R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>中的至少一者表示氢(或次较佳, 甲基)的基团。此类基团-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>的特定实例为-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH(CH<sub>3</sub>)、-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、-CO-NH-0-甲基、-CO-NH-0-乙基、-CO-NH-0-异丙基、-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OH、-CO-NH-0-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OH、-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>、-CO-NH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及-CO-NH-0-苯甲基。其他实例为-CO-NH-异丙基及-CO-NH-OH以及-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0074] 如关于基团Ar<sup>1</sup>的取代基使用的基团“-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>”的实例尤其为以下基团:

- a) X<sup>1</sup>表示直接键; 及R<sup>01</sup>表示-OH; (亦即-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-COOH); 或
- b) X<sup>1</sup>表示直接键; 及R<sup>01</sup>表示-O-(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其乙氧基, 或甲氧基); (亦即-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-CO-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(尤其乙氧羰基, 甲氧基羰基)); 或
- c) X<sup>1</sup>表示直接键; 及R<sup>01</sup>表示-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup>; 其中R<sup>S3</sup>表示(C<sub>1-4</sub>)烷基; (C<sub>3-6</sub>)环烷基, 其中(C<sub>3-6</sub>)环烷基任选地含有环氧原子; (C<sub>3-6</sub>)环烷基-(C<sub>1-3</sub>)亚烷基, 其中(C<sub>3-6</sub>)环烷基任选地含有环氧原子; (C<sub>1-3</sub>)氟烷基; 苯基; 或-NH<sub>2</sub>; (亦即-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-CO-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup>, 其中R<sup>S3</sup>表示上述基团; 尤其为甲基、乙基、异丙基、环丙基、三氟甲基、氨基; 尤其-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-CO-NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-环丙基、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-乙基或-CO-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 或
- d) X<sup>1</sup>表示(C<sub>1-3</sub>)亚烷基(尤其-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、-O-(C<sub>1-3</sub>)亚烷基-\* (尤其-O-CH<sub>2</sub>-\*、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-\*、-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-\*、O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*)、-NH-(C<sub>1-3</sub>)亚烷基-\* (尤其-NH-CH<sub>2</sub>-\*、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-\*、-S-CH<sub>2</sub>-\*、-CF<sub>2</sub>-、-CH=CH-或-CH≡CH-[在子实施例中, X<sup>1</sup>尤其表示-O-CH<sub>2</sub>-\*、-NH-CH<sub>2</sub>-\*、-S-CH<sub>2</sub>-\*或(C<sub>1-3</sub>)亚烷基]; 其中星号指示连接至-CO-R<sup>01</sup>基团的键; 及R<sup>01</sup>表示-OH(亦即-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-X<sup>1</sup>-COOH, 其中X<sup>1</sup>表示上述基团; 尤其-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-O-CH<sub>2</sub>-COOH或-NH-CH<sub>2</sub>-COOH; 以及-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH=CH-COOH、-CH≡CH-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH或-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH); 或
- e) -X<sup>1</sup>表示-NH-CO-\*或-CO-; 其中星号指示连接至-CO-R<sup>01</sup>基团的键; 及R<sup>01</sup>表示-OH(亦即-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-X<sup>1</sup>-COOH, 其中X<sup>1</sup>表示上述基团; 尤其-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-NH-CO-COOH、-CO-COOH); 或
- f) X<sup>1</sup>表示(C<sub>3-5</sub>)亚环烷基; 及R<sup>01</sup>表示-OH; (亦即-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示(C<sub>3-6</sub>)环烷基, 其经COOH单取代; 尤其-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示1-羧基-环丙-1-基或1-羧基-环戊-1-基); 或

g)  $X^1$  表示直接键；及  $R^{01}$  表示  $-O-CH_2-CO-R^{04}$ ，其中  $R^{04}$  表示羟基，或  $(C_{1-4})$  烷氧基，或  $-N[(C_{1-4})$  烷基]<sub>2</sub>；尤其  $-X^1-CO-R^{01}$  表示  $-CO-O-CH_2-COOH$ ；或

其中群a)、b)、c)、d)、e)、f) 及g) 中的每一者形成特定子实施例。

[0075] 含有基团“ $-X^1-CO-R^{01}$ ”的式(I) / 式(II) 的化合物(其中  $X^1$  表示  $-CH=CH-$ ) 可呈E-或Z-构型。较佳地，此类基团呈E-构型。

[0076] 当基团  $Ar^1$  经包含羧酸基团  $-COOH$  的取代基(诸如在取代基  $-(C_{0-3})$  亚烷基  $-COOR^{02}$  中，其中  $R^{02}$  表示氢； $-(C_{0-3})$  亚烷基  $-COOR^{03}$ ，其中  $R^{03}$  表示氢；或在取代基  $-X^1-CO-R^{01}$  中，其中  $R^{01}$  表示  $-OH$ ，尤其在以上a)、d)、e) 及f) 的  $-X^1-CO-R^{01}$  基团中) 取代，此类羧酸基团可以前药基团形式存在。此类前药涵盖于本发明的范围中。在某些情况下，包含此类羧酸前药基团的化合物因此可呈现在EP2及/或EP4受体上的生物活性，而在其他情况下，包含此类羧酸前药基团的此类化合物需要(例如酶)裂解前药以呈现在EP2及/或EP4受体上的生物活性。羧酸官能基的前药为此项技术中熟知的(参见例如J. Rautio(编) *Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties*, 第47卷, Wiley 2010, ISBN: 978-3-527-32603-7; H. Maag in Stella, V., Borchardt, R., Hageman, M., Oliyai, R., Maag, H., Tilley, J. (编) *Prodrugs: Challenges and Rewards*, Springer 2007, ISBN 978-0-387-49785-3)。

[0077] 例如适合于  $-X^1-COOH$  基团的前药的特定实例为：

- 酯基  $-X^1-CO-O-P^1$ ，其中  $P^1$  为例如  $(C_{1-4})$  烷基； $(C_{3-6})$  环烷基，其中  $(C_{3-6})$  环烷基任选地含有环氧原子； $(C_{3-6})$  环烷基  $-(C_{1-3})$  烷基，其中  $(C_{3-6})$  环烷基任选地含有环氧原子； $(C_{1-3})$  氟烷基；羟基  $-(C_{2-4})$  烷基；或  $(C_{1-4})$  烷氧基  $-(C_{2-4})$  烷基(尤其  $P^1$  为  $(C_{1-4})$  烷基，尤其是，甲基或乙基)；

- 基团  $-X^1-CO-NH-SO_2-R^{S3}$ ，其中  $R^{S3}$  表示  $(C_{1-4})$  烷基、 $(C_{3-6})$  环烷基，其中  $(C_{3-6})$  环烷基任选地含有环氧原子； $(C_{3-6})$  环烷基  $-(C_{1-3})$  烷基，其中  $(C_{3-6})$  环烷基任选地含有环氧原子； $(C_{1-3})$  氟烷基、 $-NH_2$ ；(尤其  $R^{S3}$  为  $(C_{1-4})$  烷基、 $(C_{3-6})$  环烷基；尤其是，甲基)；

- 基团  $-X^1-CO-R^{01}$ ，其中  $R^{01}$  表示  $-O-CH_2-CO-R^{04}$ ，其中  $R^{04}$  表示羟基，或  $(C_{1-4})$  烷氧基，或  $-N[(C_{1-4})$  烷基]<sub>2</sub> (尤其  $-CO-O-CH_2-COOH$ 、 $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$ )；

- 基团  $-X^1-CO-R^{01}$ ，其中  $R^{01}$  表示  $-O-CH_2-O-CO-R^{05}$ ，其中  $R^{05}$  表示  $(C_{1-4})$  烷基或  $(C_{1-4})$  烷氧基(尤其  $-CO-O-CH_2-O-CO-O-乙基$ 、 $-CO-O-CH_2-O-CO-丙基$ )；

- 基团  $-X^1-CO-R^{01}$ ，其中  $R^{01}$  表示  $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})$  烷基]<sub>2</sub> (尤其  $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ )；及

- 基团  $-X^1-CO-R^{01}$ ，其中  $R^{01}$  表示5-甲基-2-氧代基-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基氧基-。

[0078] 如关于基团  $Ar^1$  的取代基使用的“羟基  $-(C_{1-4})$  烷基”的实例为羟基甲基及1-羟基乙基。

[0079] 如关于基团  $Ar^1$  的取代基使用的“二羟基  $-(C_{2-4})$  烷基”的实例为1,2-二羟基乙基。

[0080] 如关于基团  $Ar^1$  的取代基使用的“羟基  $-(C_{2-4})$  烷氧基”的实例为2-羟基-乙氧基。

[0081] 如关于基团  $Ar^1$  的取代基使用的“(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基-(C<sub>2-4</sub>) 烷氧基”的实例为2-甲氧基-乙氧基。

[0082] 如关于基团  $Ar^1$  的取代基使用的基团“ $-SO_2-R^{S1}$ ”的实例为  $-SO_2-CH_3$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-CH_3$ 。

[0083] 如关于基团Ar<sup>1</sup>的取代基使用的基团“S-R<sup>S2</sup>”的实例为甲基硫烷基、乙基硫烷基、正丙基硫烷基、异丙基硫烷基、异丁基硫烷基、环丁基硫烷基及(氧杂环丁-3-基)-硫基。

[0084] “(C<sub>1-4</sub>)烷氧基-(C<sub>2-4</sub>)烷基”的实例为2-甲氧基乙基。

[0085] “羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷氧基”的实例为2-羟基-乙氧基。

[0086] “羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基”的实例为2-羟基-乙基。

[0087] 如关于基团Ar<sup>1</sup>的取代基使用的“-CO-(C<sub>1-4</sub>)烷氧基”的实例为乙氧羰基。此类基团亦可适用作各自-COOH取代基的前药。

[0088] 当使用词语“在……之间”描述数值范围时,应理解,所指示范围的端点明确包括于该范围内。举例而言:若温度范围描述为在40℃与80℃之间,则此意指在该范围内包括端点40℃及80℃;或若变量定义为1与4之间的整数,则此意指该变量为整数1、2、3或4。

[0089] 除非关于温度使用,否则位于数值“X”之前的术语“约”在本申请案中是指自X减10%X延伸至X加10%X的区间且较佳指自X减5%X延伸至X加5%X的区间。在温度的特定情况下,位于温度“Y”之前的术语“约”是指在本申请案中自温度Y减10℃延伸至Y加10℃的区间且较佳指自Y减5℃延伸至Y加5℃的区间。此外,如本文所使用的术语“室温”是指约25℃的温度。

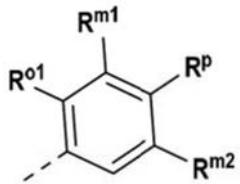
[0090] 本发明的其他实施例呈现于下文:

9) 另一实施例涉及如实施例8)的式(II)化合物,其中R<sup>3</sup>表示氢。

[0091] 10) 另一实施例涉及如实施例8)的式(II)化合物,其中R<sup>3</sup>表示甲基。

[0092] 11) 另一实施例涉及如实施例8)至10)中任一项的化合物,其中Ar<sup>1</sup>表示

●结构(Ar-I)的苯基:



(Ar-I)

其中

■R<sup>p</sup>表示

➤-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>,其中

➤X<sup>1</sup>表示直接键、(C<sub>1-3</sub>)亚烷基(尤其-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、-0-(C<sub>1-3</sub>)亚烷基-\* (尤其-0-CH<sub>2</sub>-\*、-0-CH(CH<sub>3</sub>)-\*、-0-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-\*、-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*)、-NH-(C<sub>1-3</sub>)亚烷基-\* (尤其-NH-CH<sub>2</sub>-\*、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-\*)、-CH=CH-、-NH-CO-\*或(C<sub>3-5</sub>)亚环烷基;其中星号指示连接至-CO-R<sup>01</sup>基团的键;及

➤R<sup>01</sup>表示

■-OH;

■-0-(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其乙氧基、甲氧基);

■-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup>,其中R<sup>S3</sup>表示(C<sub>1-4</sub>)烷基;(C<sub>3-6</sub>)环烷基,其中(C<sub>3-6</sub>)环烷基任选地含有环氧原子;(C<sub>3-6</sub>)环烷基-(C<sub>1-3</sub>)亚烷基,,其中(C<sub>3-6</sub>)环烷基任选地含有环氧原子;或-NH<sub>2</sub>;

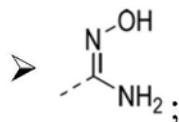
■-0-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>04</sup>,其中R<sup>04</sup>表示羟基,或(C<sub>1-4</sub>)烷氧基,或-N[(C<sub>1-4</sub>)烷基]<sub>2</sub>;

■-0-CH<sub>2</sub>-0-CO-R<sup>05</sup>,其中R<sup>05</sup>表示(C<sub>1-4</sub>)烷基或(C<sub>1-4</sub>)烷氧基;

■-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1-4</sub>)烷基]<sub>2</sub>(尤其-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);或

■(5-甲基-2-氧代基-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基氨基-;

[其中尤其是,此类基团-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-COOH、-CO-0-CH<sub>3</sub>、-CO-0-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-0-CH<sub>2</sub>-COOH、-0-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-0-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-CO-0-CH<sub>3</sub>、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-环丙基、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CO-0-CH<sub>2</sub>-COOH、-CO-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-0-CH<sub>2</sub>-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-0-CH<sub>2</sub>-0-CO-0-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-0-CH<sub>2</sub>-0-CO-丙基、(5-甲基-2-氧代基-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-甲基-0-CO-、-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-CO-0-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CO-0-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH=CH-COOH、-NH-CO-COOH、1-羧基-环丙-1-基];



➤2-羟基-3,4-二氧代基-环丁-1-烯基;

➤-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>,其中R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>独立地表示氢,或(C<sub>1-4</sub>)烷基(其中较佳R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>中的至少一者表示氢;且其中此类基团-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>的特定实例为-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH(CH<sub>3</sub>)或-CO-NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>));

➤-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>,其中R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基(其中较佳R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>中的至少一者表示氢;且其中此类基团-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>的特定实例为-NH-CO-NH<sub>2</sub>、-NH-CO-NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>));

➤-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-HET<sup>1</sup>,其中q表示整数0、1或2(尤其q为0,亦即HET<sup>1</sup>通过直接键连接至Ar<sup>1</sup>);且其中HET<sup>1</sup>表示5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵盖其互变异构形式5-羟基-[1,2,4]噁二唑-3-基),或3-氧代基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵盖其互变异构形式3-羟基-[1,2,4]噁二唑-5-基),

➤-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET,其中p表示整数0或1(尤其p为0,亦即HET通过直接键连接至Ar<sup>1</sup>);且其中HET表示5元杂芳基(尤其噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基),其中该5元杂芳基未经取代,或经单取代或经双取代,其中取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基)、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(尤其甲氧基)、-COOH、羟基、羟基-(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其羟基甲基)、任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-5</sub>)环烷基(尤其环丙基、氧杂环丁-3-基),或-NR<sup>N9</sup>R<sup>N10</sup>,其中R<sup>N9</sup>及R<sup>N10</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基),或羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基(尤其2-羟基-乙基);(尤其此类基团-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET为1H-四唑-5-基、3-羟基-异噁唑-5-基、2-羟基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-氨基-异噁唑-5-基、2-氨基-噁唑-5-基、5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-氨基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[2-羟基-乙基]-氨基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羟基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧杂环丁-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)[尤其是,HET未经取代或经羟基单取代;尤其HET为1H-四唑-5-基、3-羟基-异噁唑-5-基或2-羟基-[1,3,4]噁二唑-4-基];

■R<sup>m1</sup>表示

➤氢；

➤(C<sub>1-6</sub>) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基)；

➤(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基)；

➤(C<sub>1-3</sub>) 氟烷基(尤其三氟甲基)；

➤(C<sub>1-3</sub>) 氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；

➤卤素(尤其氟或氯)；

➤(C<sub>3-6</sub>) 环烷基(尤其环丙基)；

➤(C<sub>3-6</sub>) 环烷基-氧基(尤其环丙基-氧基、环丁基-氧基、环戊基-氧基)；

➤羟基；

➤羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷氧基(尤其2-羟基-乙氧基)；

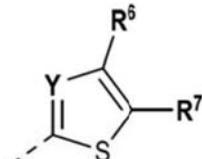
➤-S-R<sup>S2</sup>, 其中R<sup>S2</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基)、任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-6</sub>) 环烷基(尤其环丁基、氧杂环丁-3-基)；

其中在子实施例中, R<sup>m1</sup>尤其与氢不同；

■R<sup>m2</sup>表示氢、甲基、氟或氯；及

■R<sup>o1</sup>表示氢；

●或Ar<sup>1</sup>表示结构(Ar-II)的5元杂芳基：



(Ar-II)

其中

■Y表示CH或N；

■R<sup>7</sup>表示

➤-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>o1</sup>, 其中

➤X<sup>1</sup>表示直接键、(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基(尤其-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、-O-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\* (尤其-0-CH<sub>2</sub>-\*、-0-CH(CH<sub>3</sub>)-\*、-0-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-\*、-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*)、-NH-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\* (尤其-NH-CH<sub>2</sub>-\*、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-\*)、-CH=CH-、-NH-CO-\*或(C<sub>3-5</sub>) 亚环烷基；其中星号指示连接至-CO-R<sup>o1</sup>基团的键；及

➤R<sup>o1</sup>表示

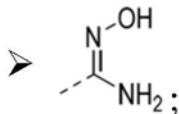
■-OH；

■-O-(C<sub>1-4</sub>) 烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；

■-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup>, 其中R<sup>S3</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基；(C<sub>3-6</sub>) 环烷基, 其中(C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子；(C<sub>3-6</sub>) 环烷基-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基, 其中(C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子；(C<sub>1-3</sub>) 氟烷基；或-NH<sub>2</sub>；

[其中尤其是,此类基团-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>o1</sup>表示-COOH、-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-

0-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-COOH、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-环丙基、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-CO-0-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-CO-0-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH=CH-COOH、-NH-CO-COOH、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-CO-0-CH<sub>3</sub>、1-羧基-环丙-1-基]；



➤2-羟基-3,4-二氧代基-环丁-1-烯基；

➤-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>，其中R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>独立地表示氢，或(C<sub>1-4</sub>)烷基(其中较佳R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>中的至少一者表示氢；且其中此类基团-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>的特定实例为-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH(CH<sub>3</sub>)或-CO-NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>))；

➤-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>，其中R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基(其中较佳R<sup>N5</sup>及R<sup>N6</sup>中的至少一者表示氢；且其中此类基团-NH-CO-NR<sup>N5</sup>R<sup>N6</sup>的特定实例为-NH-CO-NH<sub>2</sub>、-NH-CO-NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>))；

➤-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-HET<sup>1</sup>，其中q表示整数0、1或2(尤其q为0，亦即HET<sup>1</sup>通过直接键连接至Ar<sup>1</sup>)；且其中HET<sup>1</sup>表示5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵盖其互变异构形式5-羟基-[1,2,4]噁二唑-3-基)，或3-氧代基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵盖其互变异构形式3-羟基-[1,2,4]噁二唑-5-基)；

➤-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET，其中p表示整数0或1(尤其p为0，亦即HET通过直接键连接至Ar<sup>1</sup>)；且其中HET表示5元杂芳基(尤其噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基)，其中该5元杂芳基未经取代，或经单取代或经双取代，其中取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基)、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(尤其甲氧基)、-COOH、羟基、羟基-(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其羟基甲基)、任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-5</sub>)环烷基(尤其环丙基、氧杂环丁-3-基)，或-NR<sup>N9</sup>R<sup>N10</sup>，其中R<sup>N9</sup>及R<sup>N10</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基)，或羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基(尤其2-羟基-乙基)；(尤其此类基团-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-HET为1H-四唑-5-基、3-羟基-异噁唑-5-基、2-羟基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-氨基-异噁唑-5-基、2-氨基-噁唑-5-基、5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-氨基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[2-羟基-乙基]-氨基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羟基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧杂环丁-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)[尤其是，HET未经取代或经羟基单取代；尤其HET为1H-四唑-5-基、3-羟基-异噁唑-5-基或2-羟基-[1,3,4]噁二唑-4-基]；

#### ■ R<sup>6</sup>表示

➤(C<sub>1-6</sub>)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基)；

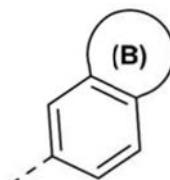
➤(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基)；

➤(C<sub>1-3</sub>)氟烷基(尤其三氟甲基)；

➤(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；

➤卤素(尤其氟或氯)；

- 羟基；
- (C<sub>3-6</sub>) 环烷基(尤其环丙基)；
- (C<sub>3-6</sub>) 环烷基-氧基(尤其环丙基-氧基、环丁基-氧基、环戊基-氧基)；
- 羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷氧基(尤其2-羟基-乙氧基)；
- -S-R<sup>S2</sup>, 其中R<sup>S2</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基)、或任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-6</sub>) 环烷基(尤其环丁基、氧杂环丁-3-基)；
- 或Ar<sup>1</sup>表示3-羧基-1H-吲哚-6-基、4-羧基-1H-吲哚-2-基、5-羧基-1H-吲哚-2-基、6-羧基-1H-吲哚-2-基、7-羧基-1H-吲哚-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基)、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基或2-羧基-苯并呋喃-6-基；
- 或Ar<sup>1</sup>表示结构(Ar-III)的基团：



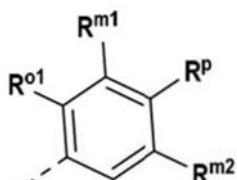
(Ar-III)

其中环(B)表示2-氧代基-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-氧代基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-氧代基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基、2-氧代基-1,2,3,4-四氢-噁唑-6-基、1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢-噁唑-6-基、1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢-噁唑-7-基或1-氧代基-1,2,3,4-四氢-噁唑-7-基；

其中在子实施例中,Ar<sup>1</sup>尤其为结构(Ar-I)的苯基(其中尤其是,R<sup>m1</sup>尤其与氢不同),或结构(Ar-II)的5元杂芳基,如上文所定义。

[0093] 12) 另一实施例涉及如实施例8)至10)中任一项的化合物,其中Ar<sup>1</sup>表示

- 结构(Ar-I)的苯基：



(Ar-I)

其中

■ R<sup>p</sup>表示

➤ 含有环氧原子的(C<sub>4-6</sub>) 环烷基,其中该含有环氧原子的(C<sub>4-6</sub>) 环烷基未经取代或经羟基单取代(尤其3-羟基-氧杂环丁-3-基)；

➤ 羟基；

➤ -X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>,其中

➤  $X^1$  表示直接键、( $C_{1-3}$ ) 亚烷基(尤其 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ )、 $-O-$ ( $C_{1-3}$ ) 亚烷基-\* (尤其 $-O-CH_2-*$ 、 $-O-CH(CH_3)-*$ 、 $-O-C(CH_3)_2-*$ 、 $-O-CH_2-CH_2-*$ )、 $-NH-$ ( $C_{1-3}$ ) 亚烷基-\* (尤其 $-NH-CH_2-*$ 、 $-NH-CH(CH_3)-*$ )、 $-S-CH_2-*$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、乙烯-1,1-二基或 $-NH-CO-*$ ；其中星号指示连接至 $-CO-R^{01}$ 基团的键；及

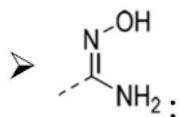
➤  $R^{01}$  表示

■  $-OH$ ；

■  $-O-(C_{1-4})$  烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；

■  $-NH-SO_2-R^{S3}$ ，其中 $R^{S3}$ 表示( $C_{1-4}$ ) 烷基；( $C_{3-6}$ ) 环烷基，其中( $C_{3-6}$ ) 环烷基任选地含有环氧原子；( $C_{3-6}$ ) 环烷基-( $C_{1-3}$ ) 亚烷基，其中( $C_{3-6}$ ) 环烷基任选地含有环氧原子；( $C_{1-3}$ ) 氟烷基；或 $-NH_2$ ；

[其中尤其是，此类基团 $-X^1-CO-R^{01}$ 表示 $-COOH$ 、 $-CO-O-CH_3$ 、 $-CO-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-O-C(CH_3)_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-CO-NH-SO_2-CH_3$ 、 $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$ 、 $-CO-NH-SO_2$ -环丙基、 $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$ 、 $-CO-NH-SO_2-NH_2$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CO-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CO-O-C_2H_5$ 、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-CH=CH-COOH$ 、 $-NH-CO-COOH$ ]；



➤ 2-羟基-3,4-二氧代基-环丁-1-烯基；

➤  $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ ，其中 $R^{N3}$ 及 $R^{N4}$ 独立地表示氢，或( $C_{1-4}$ ) 烷基(其中较佳 $R^{N3}$ 及 $R^{N4}$ 中的至少一者表示氢；且其中此类基团 $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ 的特定实例为 $-CO-NH_2$ 、 $-CO-NH(CH_3)$ 或 $-CO-NH(C_2H_5)$ )；

➤  $HET^1$ ，其中 $HET^1$ 表示5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵盖其互变异构形式5-羟基-[1,2,4]噁二唑-3-基)，或3-氧代基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵盖其互变异构形式3-羟基-[1,2,4]噁二唑-5-基)；或

➤  $HET$ ，其中 $HET$ 表示5元杂芳基，其选自噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基，其中该5元杂芳基未经取代或经单取代，其中取代基独立地选自( $C_{1-4}$ ) 烷基(尤其甲基)、( $C_{1-4}$ ) 烷氧基(尤其甲氧基)、 $-COOH$ 、羟基、羟基-( $C_{1-3}$ ) 烷基(尤其羟基甲基)、任选地含有一个环氧原子的( $C_{3-5}$ ) 环烷基(尤其环丙基、氧杂环丁-3-基)，或 $-NR^{N9}R^{N10}$ ，其中 $R^{N9}$ 及 $R^{N10}$ 独立地表示氢、( $C_{1-3}$ ) 烷基(尤其甲基)，或羟基-( $C_{2-4}$ ) 烷基(尤其2-羟基-乙基)；(尤其此类基团 $HET$ 为1H-四唑-5-基、3-羟基-异噁唑-5-基、2-羟基-[1,3,4]噁二唑-4-基)；

■  $R^{m1}$  表示

➤ 氢；

➤ ( $C_{1-6}$ ) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基)；

➤ ( $C_{1-4}$ ) 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基)；

➤ ( $C_{1-3}$ ) 氟烷基(尤其三氟甲基)；

➤ (C<sub>1-3</sub>) 氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；

➤ 卤素(尤其氟或氯)；

➤ (C<sub>3-6</sub>) 环烷基-氧基(尤其环丙基-氧基、环丁基-氧基、环戊基-氧基)；

➤ 羟基；

➤ 羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷氧基(尤其2-羟基-乙氧基)；

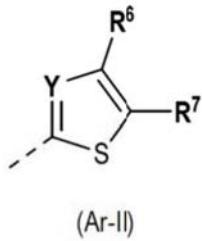
➤ -S-R<sup>S2</sup>, 其中R<sup>S2</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基)、或任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-6</sub>) 环烷基(尤其环丁基、氧杂环丁-3-基)；

其中在子实施例中, R<sup>m1</sup>尤其与氢不同；

■ R<sup>m2</sup>表示氢、甲基、氟或氯；及

■ R<sup>o1</sup>表示氢；

● 或Ar<sup>1</sup>表示结构(Ar-II)的5元杂芳基：



其中

■ Y表示CH或N；

■ R<sup>7</sup>表示

➤ 含有环氧原子的(C<sub>4-6</sub>) 环烷基, 其中该含有环氧原子的(C<sub>4-6</sub>) 环烷基未经取代或经羟基单取代(尤其3-羟基-氧杂环丁-3-基)；

➤ -X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>, 其中

➤ X<sup>1</sup>表示直接键、(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基(尤其-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、-O-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\* (尤其-O-CH<sub>2</sub>-\*、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-\*、-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-\*、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*)、-NH-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\* (尤其-NH-CH<sub>2</sub>-\*、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-\*)、-CH=CH-或-NH-CO-\*；其中星号指示连接至-CO-R<sup>01</sup>基团的键；及

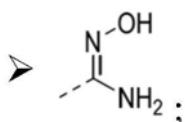
➤ R<sup>01</sup>表示

■ -OH；

■ -O-(C<sub>1-4</sub>) 烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；

■ -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup>, 其中R<sup>S3</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基；(C<sub>3-6</sub>) 环烷基, 其中(C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子；(C<sub>3-6</sub>) 环烷基-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基, 其中(C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子)、(C<sub>1-3</sub>) 氟烷基；或-NH<sub>2</sub>；

[其中尤其是, 此类基团]-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-COOH、-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-环丙基、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH=CH-COOH、-NH-CO-COOH]；



➤2-羟基-3,4-二氧代基-环丁-1-烯基；  
 ➤-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>，其中R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>独立地表示氢，或(C<sub>1-4</sub>)烷基(其中较佳R<sup>N3</sup>及R<sup>N4</sup>中的至少一者表示氢；且其中此类基团-CO-NR<sup>N3</sup>R<sup>N4</sup>的特定实例为-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-NH(CH<sub>3</sub>)或-CO-NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>))；

➤HET<sup>1</sup>，其中HET<sup>1</sup>表示5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵盖其互变异构形式5-羟基-[1,2,4]噁二唑-3-基)，或3-氧代基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵盖其互变异构形式3-羟基-[1,2,4]噁二唑-5-基)；

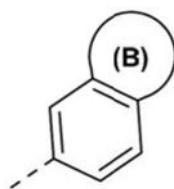
➤HET，其中HET表示5元杂芳基，其选自噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基，其中该5元杂芳基未经取代或经单取代，其中取代基独立地选自(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基)、(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(尤其甲氧基)、-COOH、羟基、羟基-(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其羟基甲基)、任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-5</sub>)环烷基(尤其环丙基、氧杂环丁-3-基)，或-NR<sup>N9</sup>R<sup>N10</sup>，其中R<sup>N9</sup>及R<sup>N10</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基)，或羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基(尤其2-羟基-乙基)；(尤其此类基团HET为1H-四唑-5-基、3-羟基-异噁唑-5-基、2-羟基-[1,3,4]噁二唑-4-基)；

■R<sup>6</sup>表示

➤(C<sub>1-6</sub>)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基)；  
 ➤(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基)；  
 ➤(C<sub>1-3</sub>)氟烷基(尤其三氟甲基)；  
 ➤(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；  
 ➤卤素(尤其氟或氯)；  
 ➤羟基；  
 ➤(C<sub>3-6</sub>)环烷基-氧基(尤其环丙基-氧基、环丁基-氧基、环戊基-氧基)；  
 ➤羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷氧基(尤其2-羟基-乙氧基)；  
 ➤-S-R<sup>S2</sup>，其中R<sup>S2</sup>表示(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基)、或任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-6</sub>)环烷基(尤其环丁基、氧杂环丁-3-基)；

●或Ar<sup>1</sup>表示8至10元双环杂芳基，其选自吲唑基、苯并咪唑基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、喹喔啉基、异喹啉基或喹啉基；其中该8至10元双环杂芳基独立地经-(C<sub>0-3</sub>)亚烷基-COOR<sup>02</sup>单取代，其中R<sup>02</sup>表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基)(其中尤其此类基团-(C<sub>0-3</sub>)亚烷基-COOR<sup>02</sup>为-COOH)；(尤其是，此类8至10元双环杂芳基为3-羧基-1H-吲哚-6-基、4-羧基-1H-吲哚-2-基、5-羧基-1H-吲哚-2-基、6-羧基-1H-吲哚-2-基、7-羧基-1H-吲哚-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吲哚-2-基)、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基或2-羧基-苯并呋喃-6-基)；

●或Ar<sup>1</sup>表示结构(Ar-III)的基团：



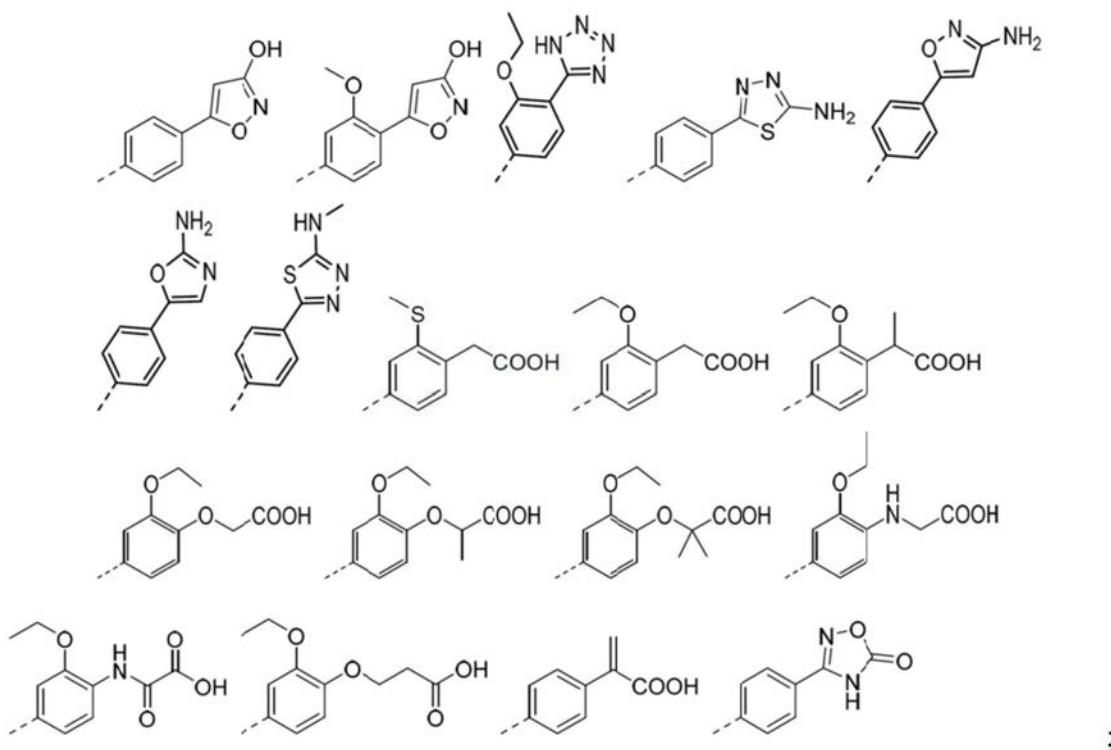
(Ar-III)

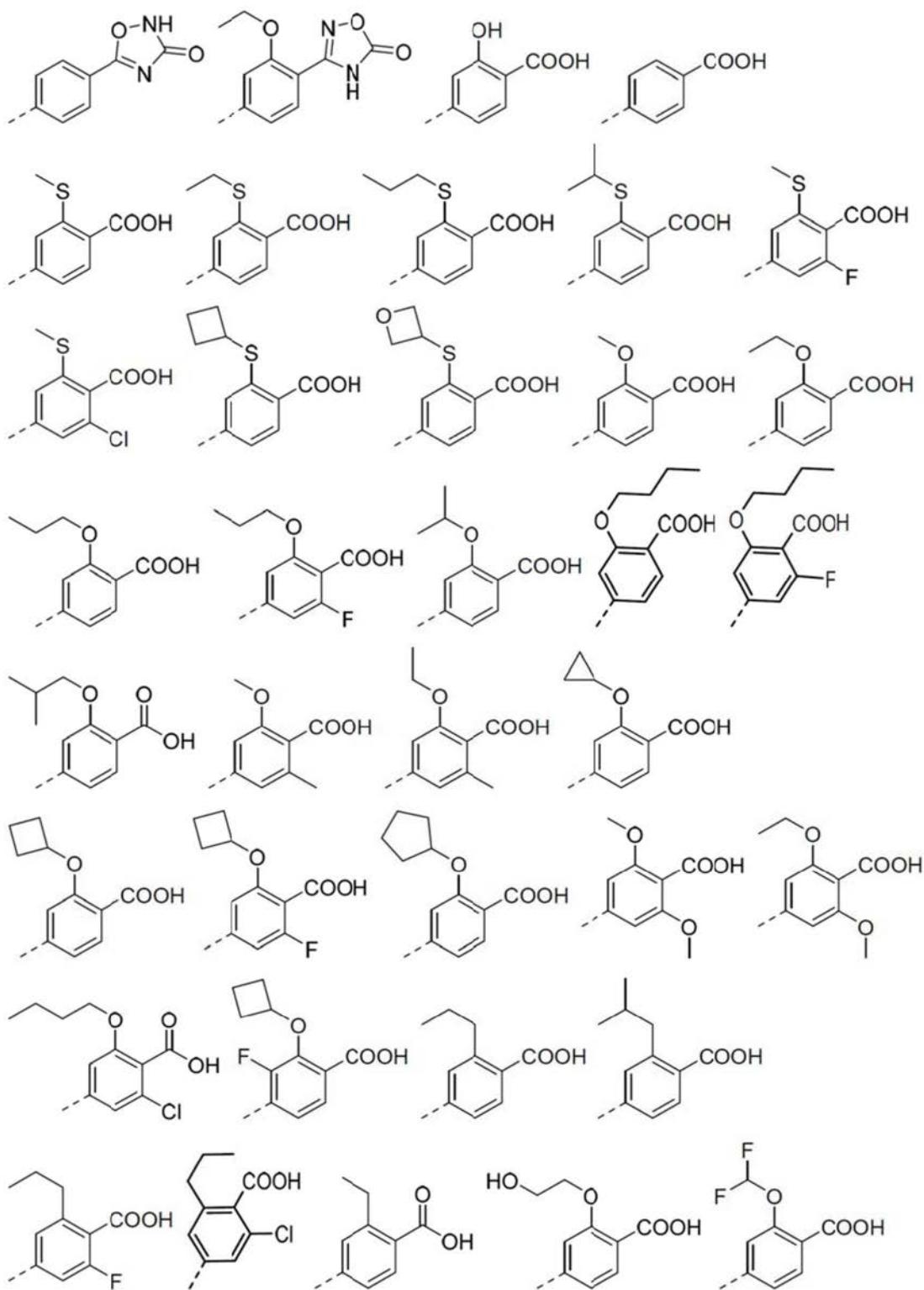
其选自2-氧代基-2,3-二氢-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-氧代基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-氧代基-2,3-二氢-1H-吲唑-6-基、2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基、1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-基、1-氧代基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-基、1-甲基-2-氧代基-1,,2,3,4-四氢-喹唑啉-7-基及1-氧代基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基(尤其是,此类基团(Ar-III)为1-甲基-3-氧代基-2,3-二氢-1H-吲唑-6-基)；

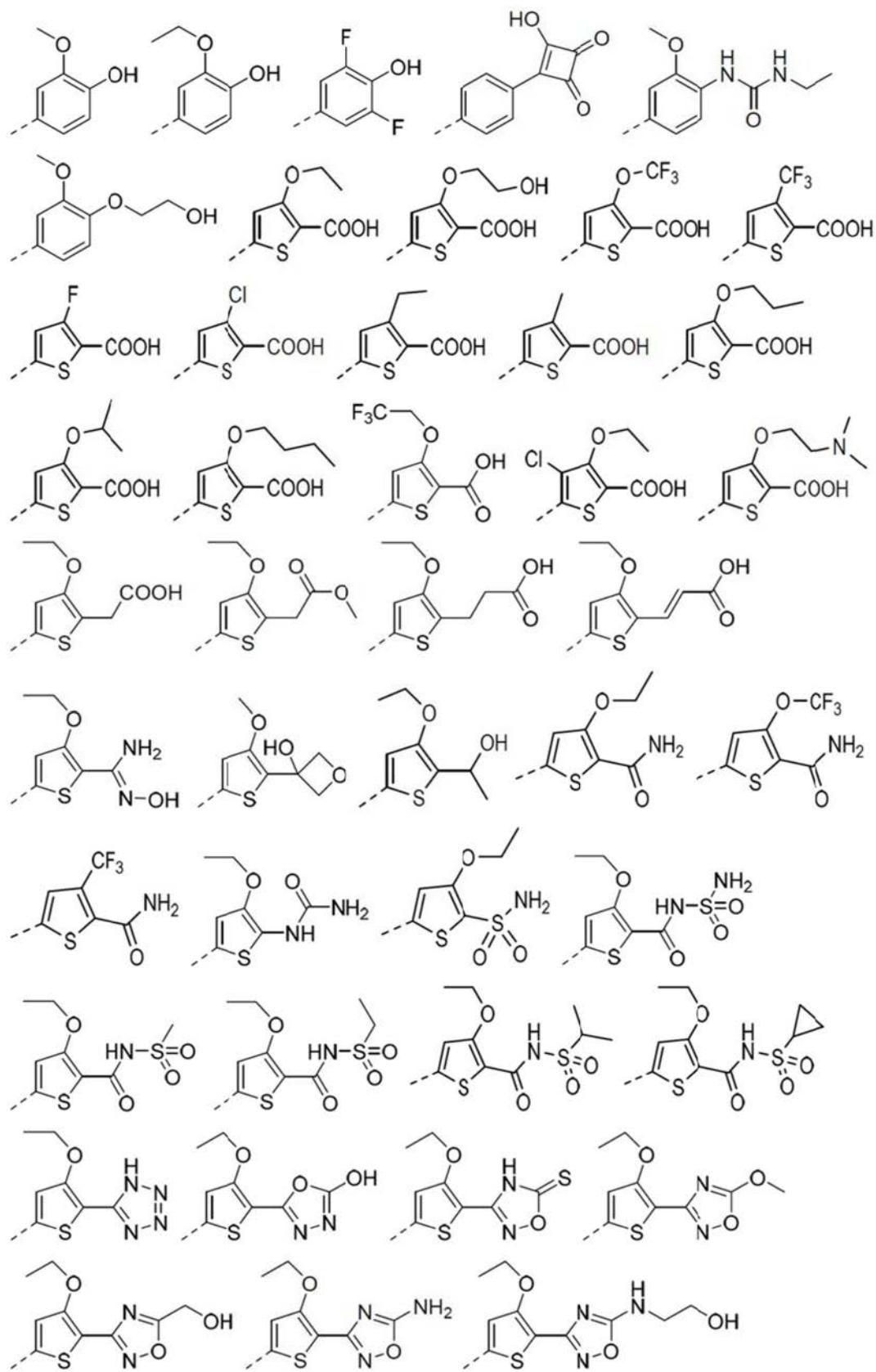
其中在子实施例中,Ar<sup>1</sup>尤其为结构(Ar-I)的苯基(其中尤其是,R<sup>31</sup>尤其与氢不同),或结构(Ar-II)的5元杂芳基,如上文所定义。

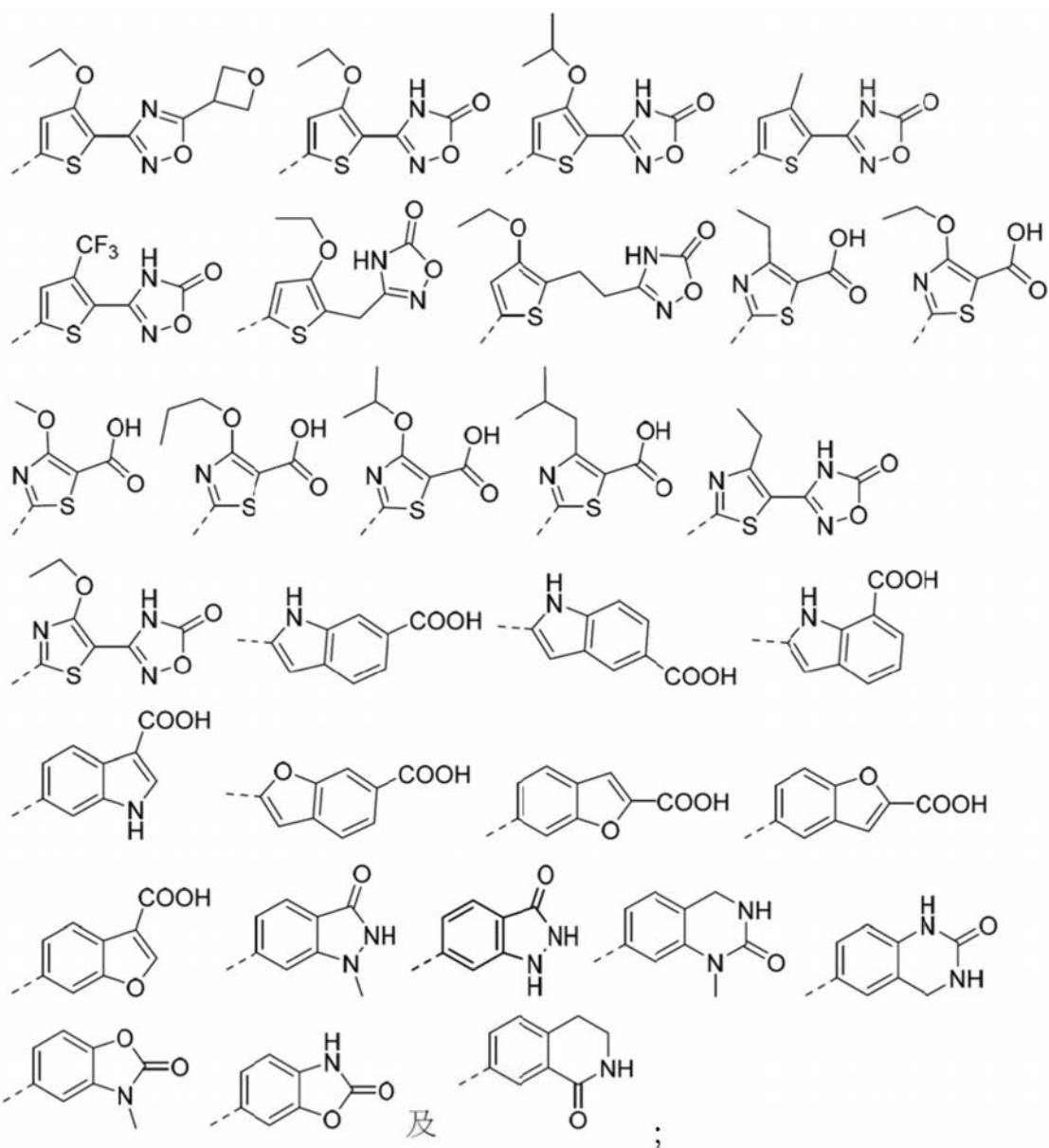
[0094] 13) 另一实施例涉及如实施例8)至10)中任一项的化合物,其中Ar<sup>1</sup>表示选自以下的基团:

A)



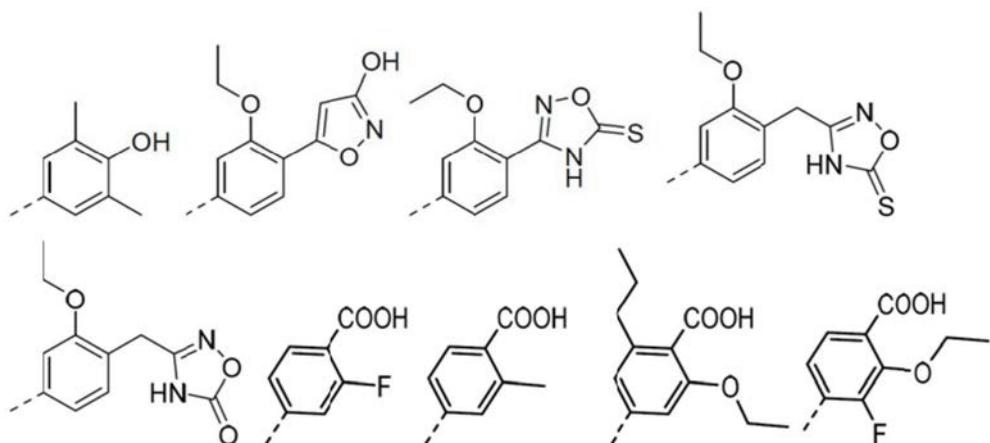


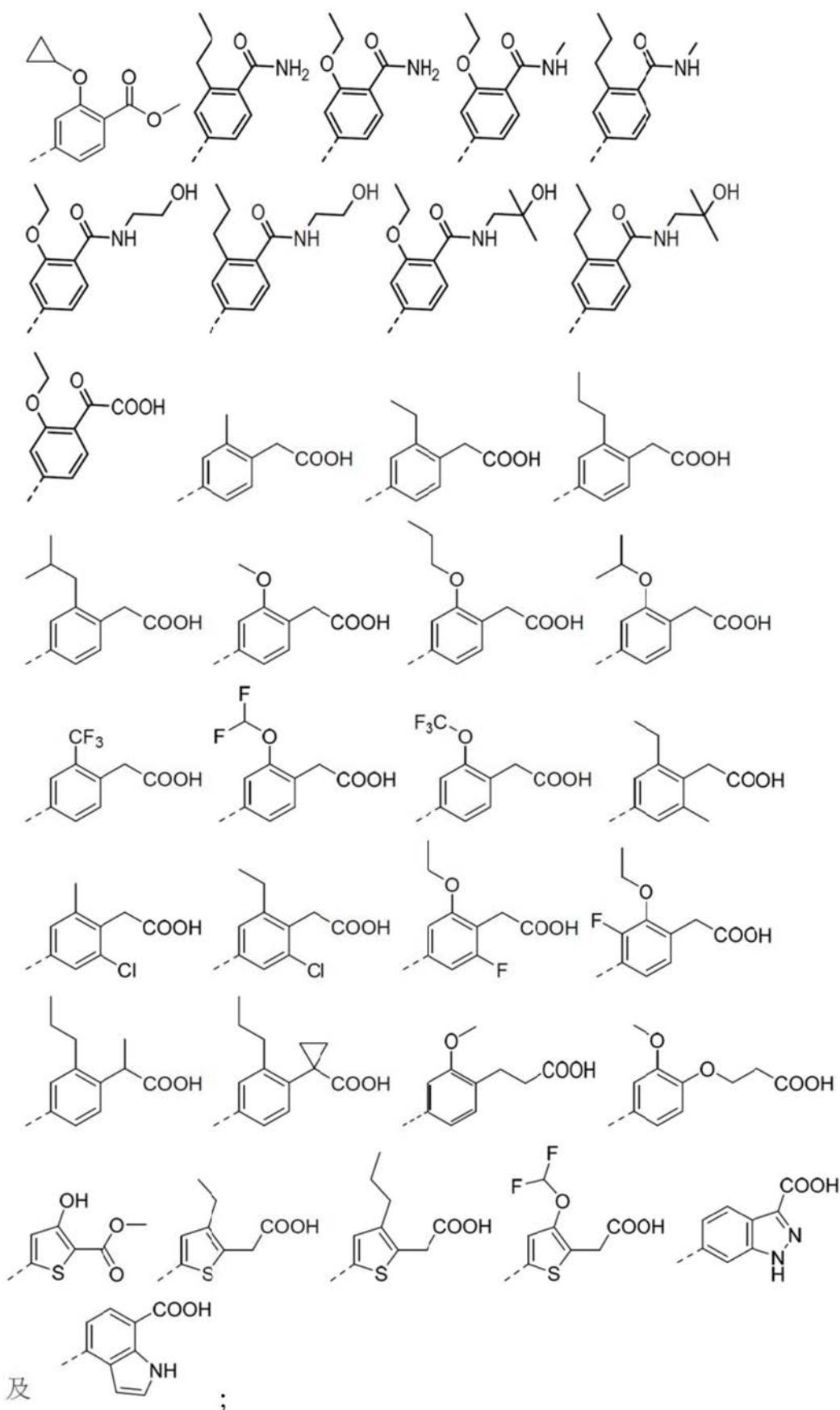




或此外,Ar<sup>1</sup>表示选自以下的基团:

B)





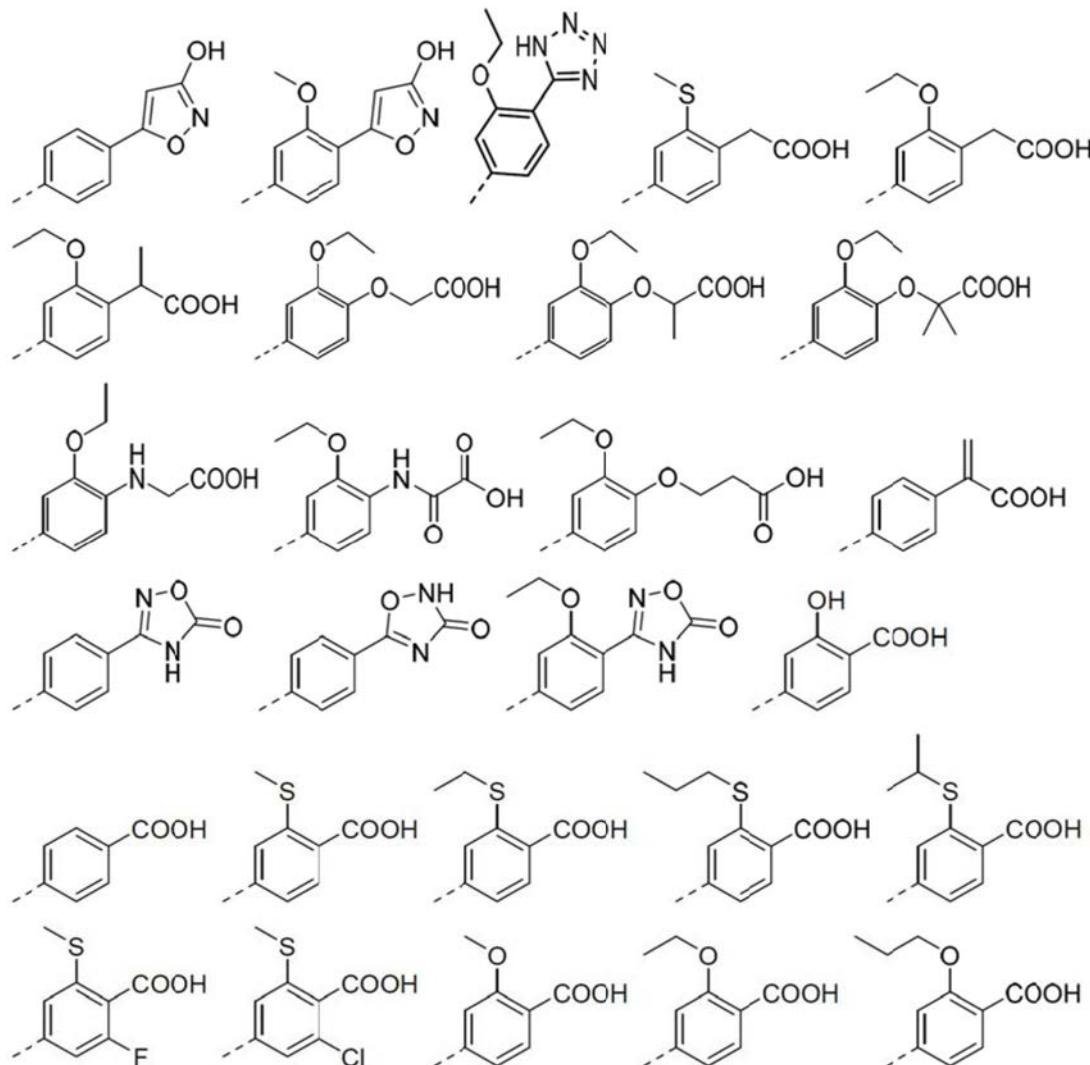
其中以上基团A) 及B) 各自形成特定子实施例;

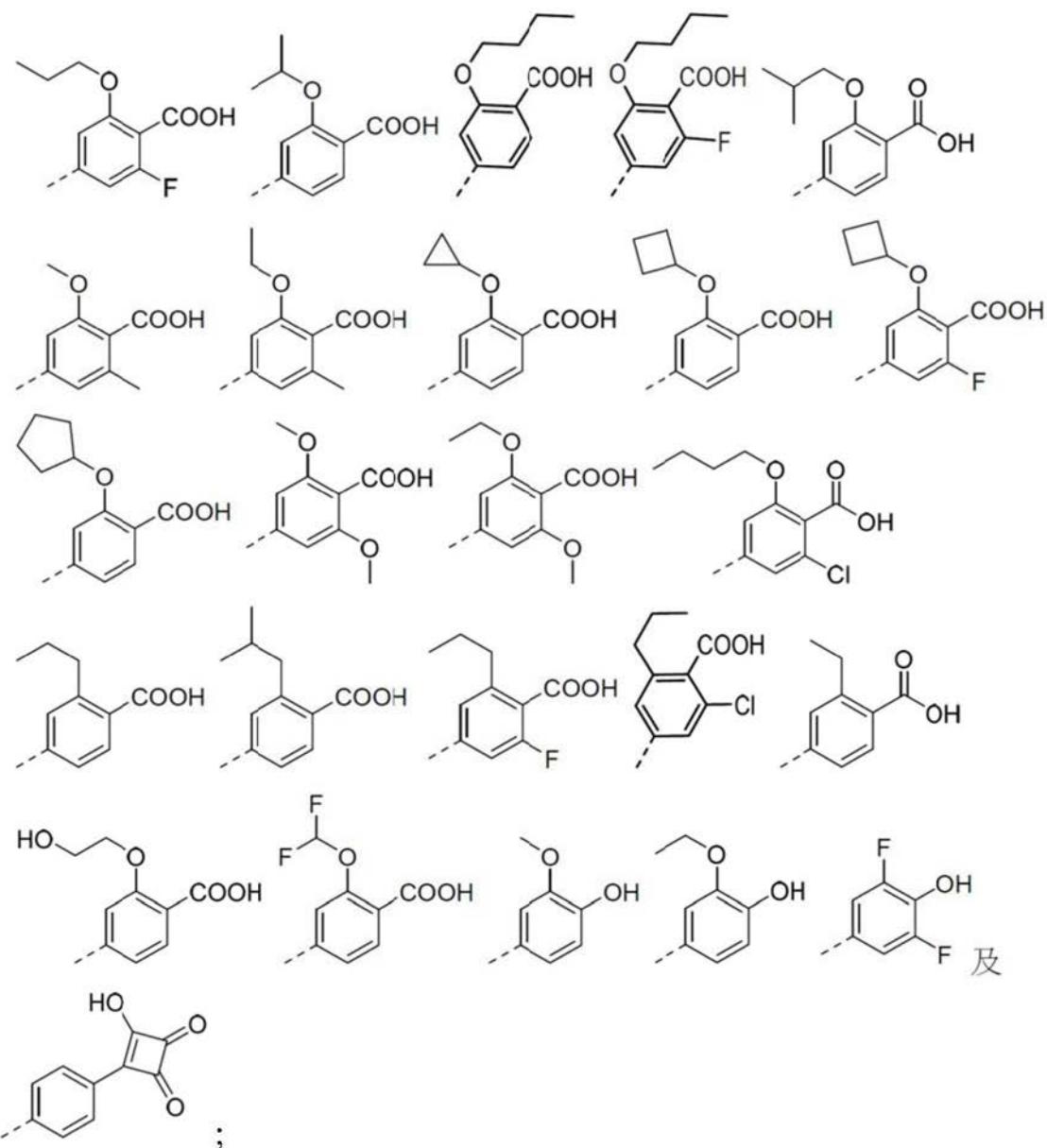
其中在另一子实施例中,Ar<sup>1</sup>尤其为苯基(尤其是,,经双取代的苯基),或噻吩基,或噻

唑基基团,如上文中的基团A) 及/或B) 中所定义。

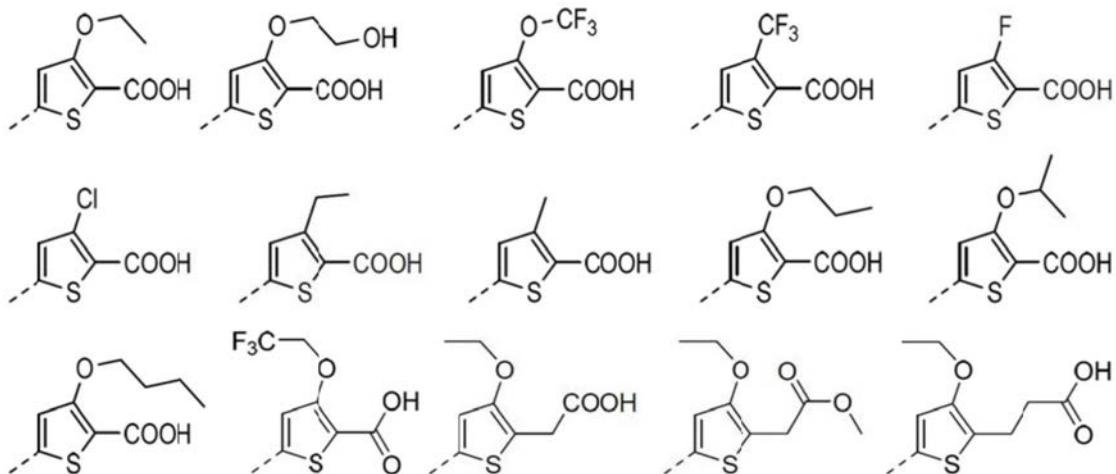
[0095] 14) 另一实施例涉及如实施例8) 至10) 中任一项的化合物,其中

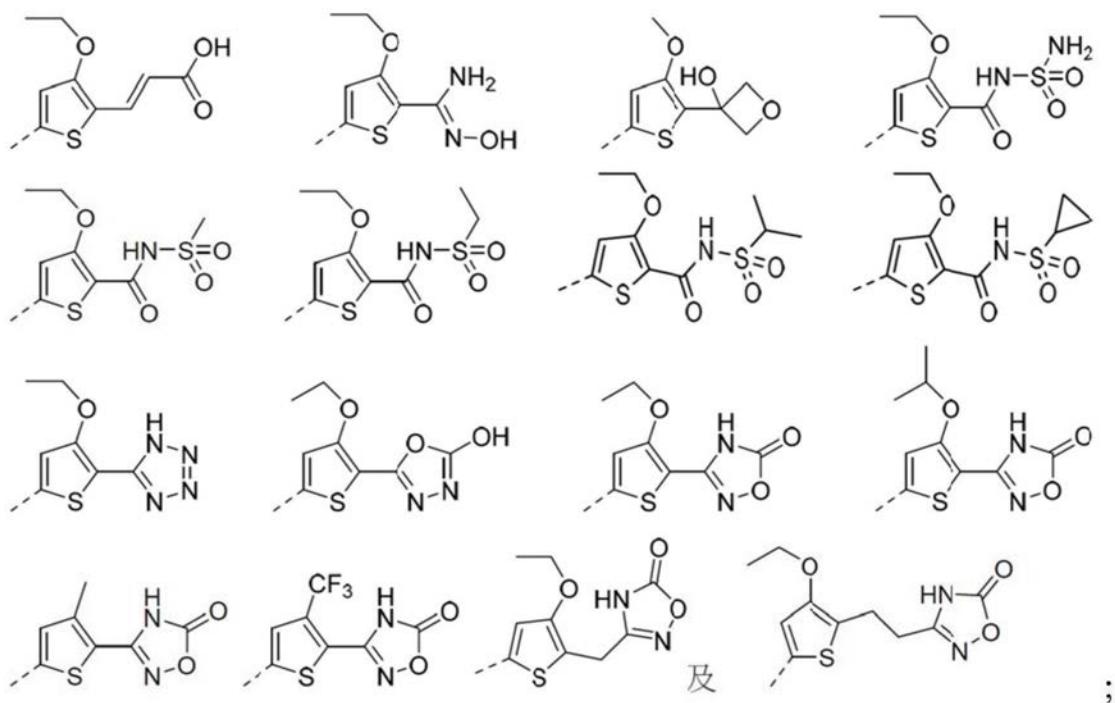
(i) Ar<sup>1</sup>表示选自以下的苯基:



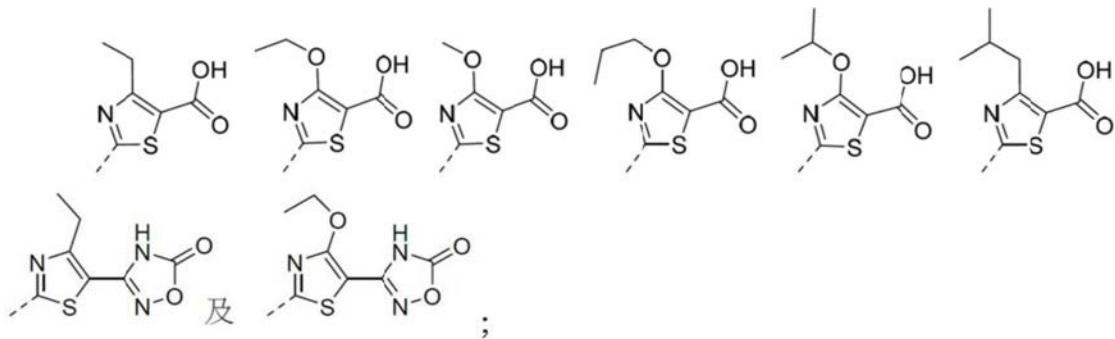


(ii) 或  $\text{Ar}^1$  表示选自以下的噻吩基：

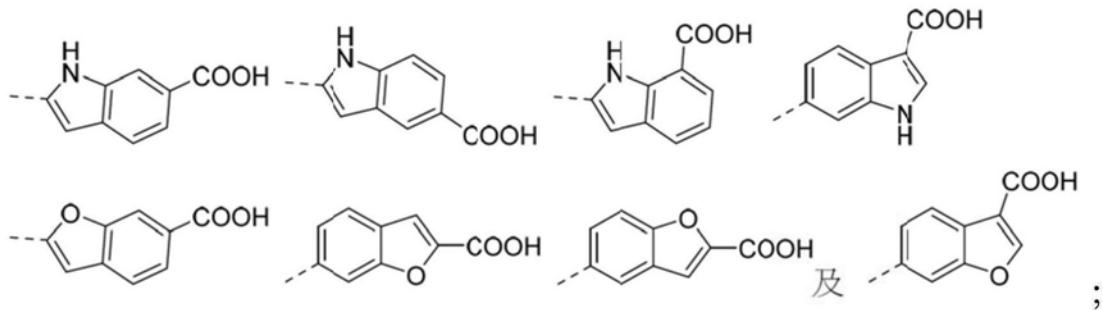




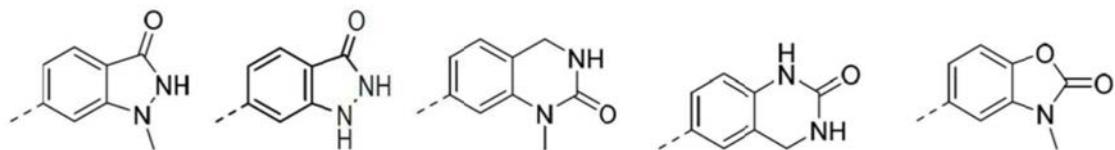
(iii) 或  $\text{Ar}^1$  表示选自以下的噻唑基:

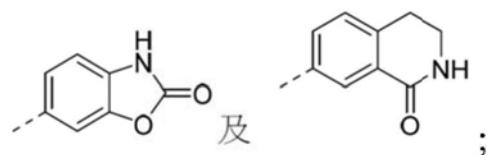


(iv) 或  $\text{Ar}^1$  表示选自以下的9或10元双环杂芳基:



(v) 或  $\text{Ar}^1$  表示选自以下的基团:



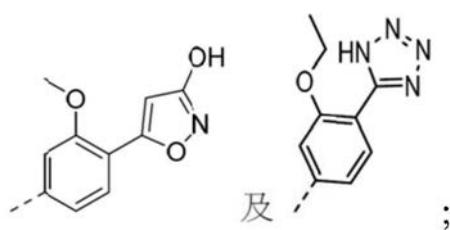


其中在子实施例中,Ar<sup>1</sup>尤其为苯基(尤其是,经双取代的苯基),或噻吩基,或噻唑基,如上文所定义。

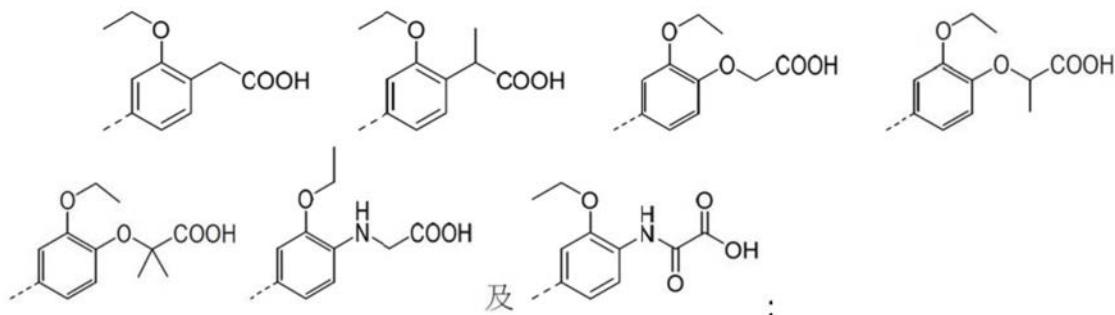
[0096] 15) 另一实施例涉及如实施例8)至10)中任一项的化合物,其中

(i) Ar<sup>1</sup>表示选自以下的苯基:

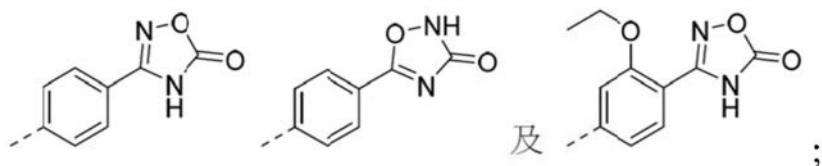
a)



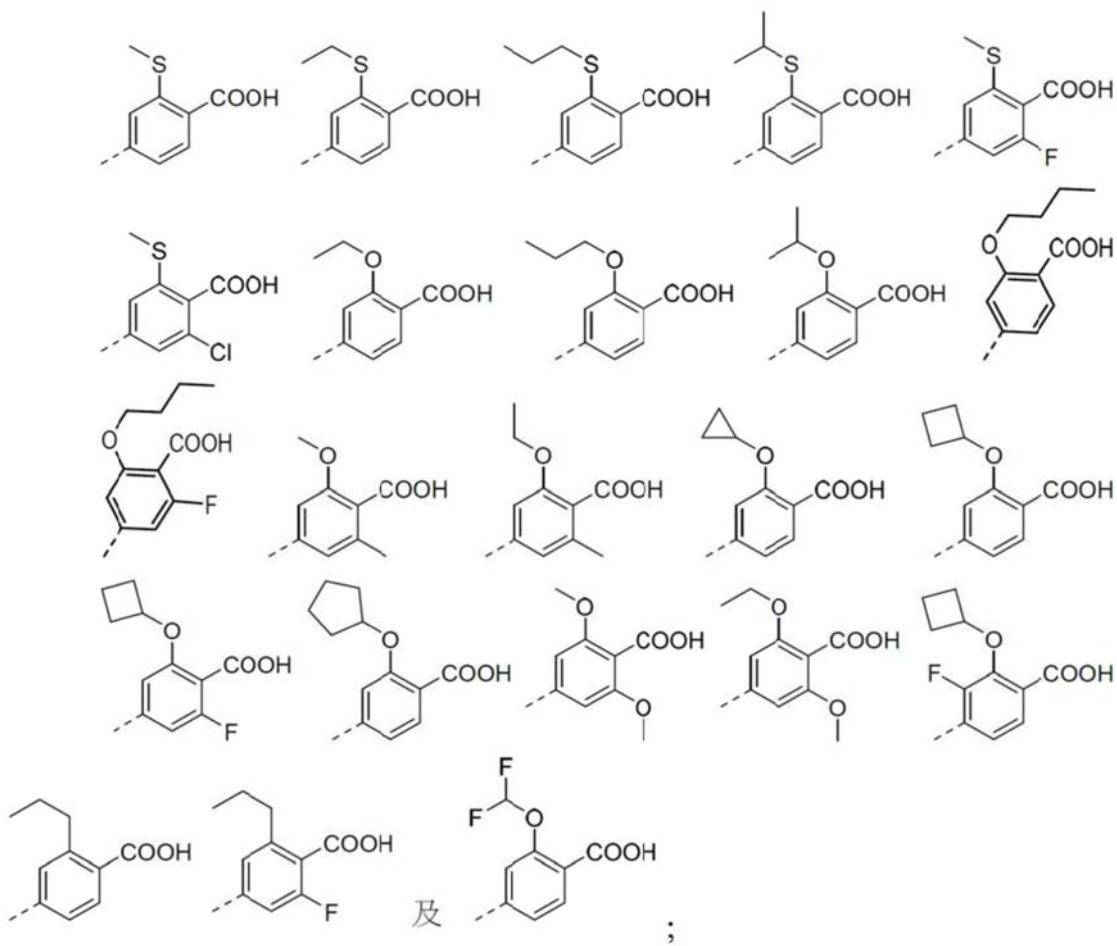
b)



c)

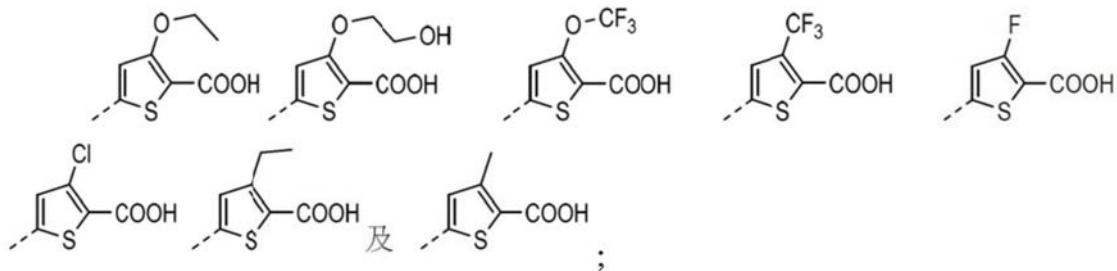


d)

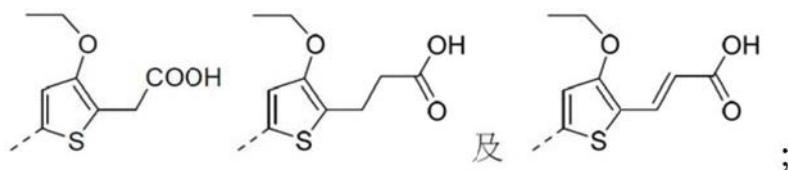


(ii) 或  $\text{Ar}^1$  表示选自以下的噻吩基:

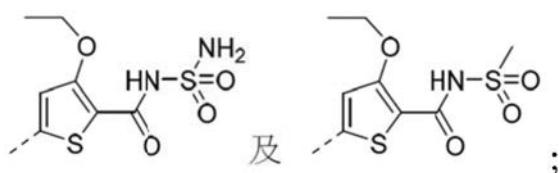
a)



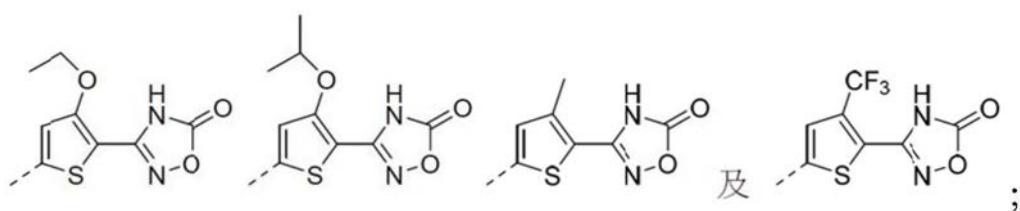
b)



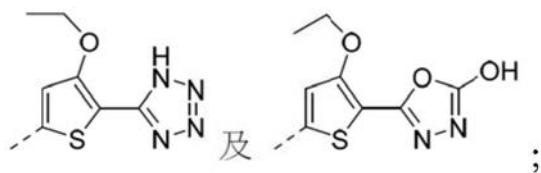
c)



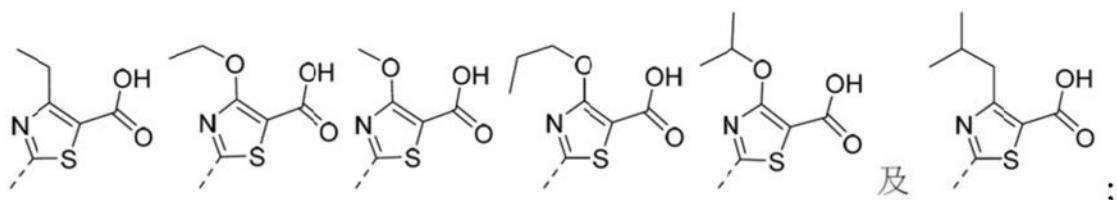
d)



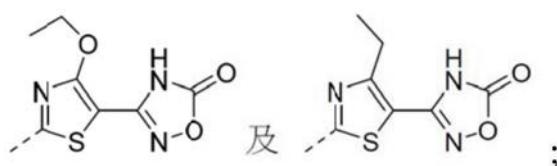
e)

(iii) 或  $Ar^1$  表示选自以下的噻唑基:

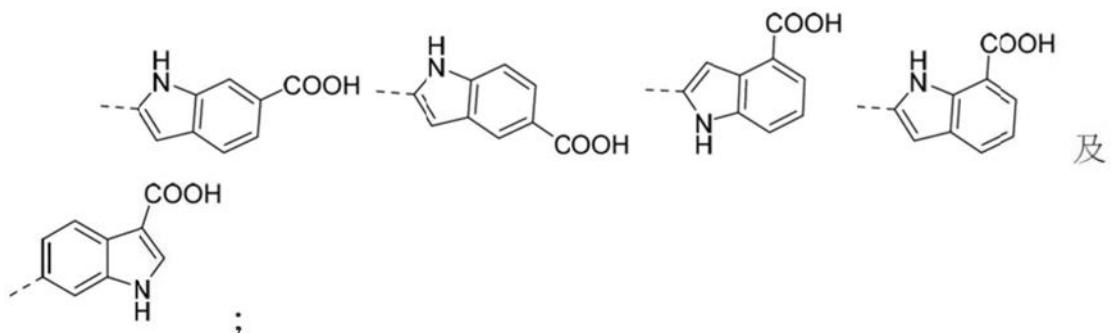
a)



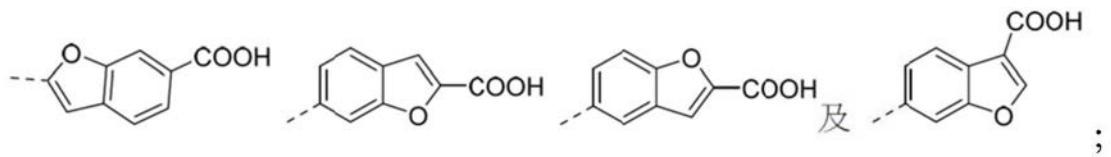
b)

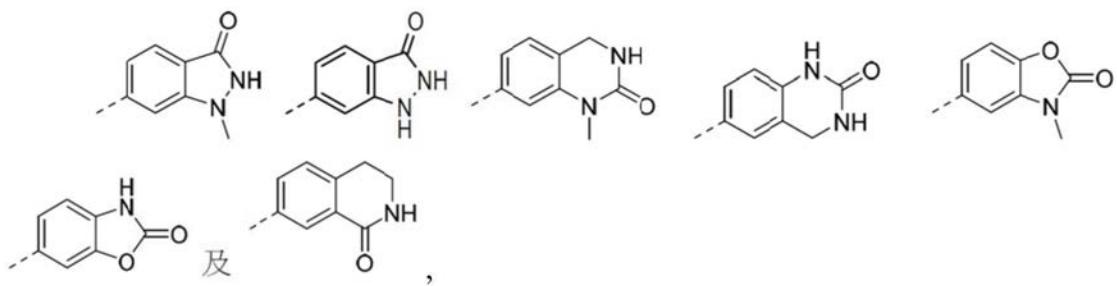
(iv) 或  $Ar^1$  表示选自以下的9或10元双环杂芳基:

a)



b)

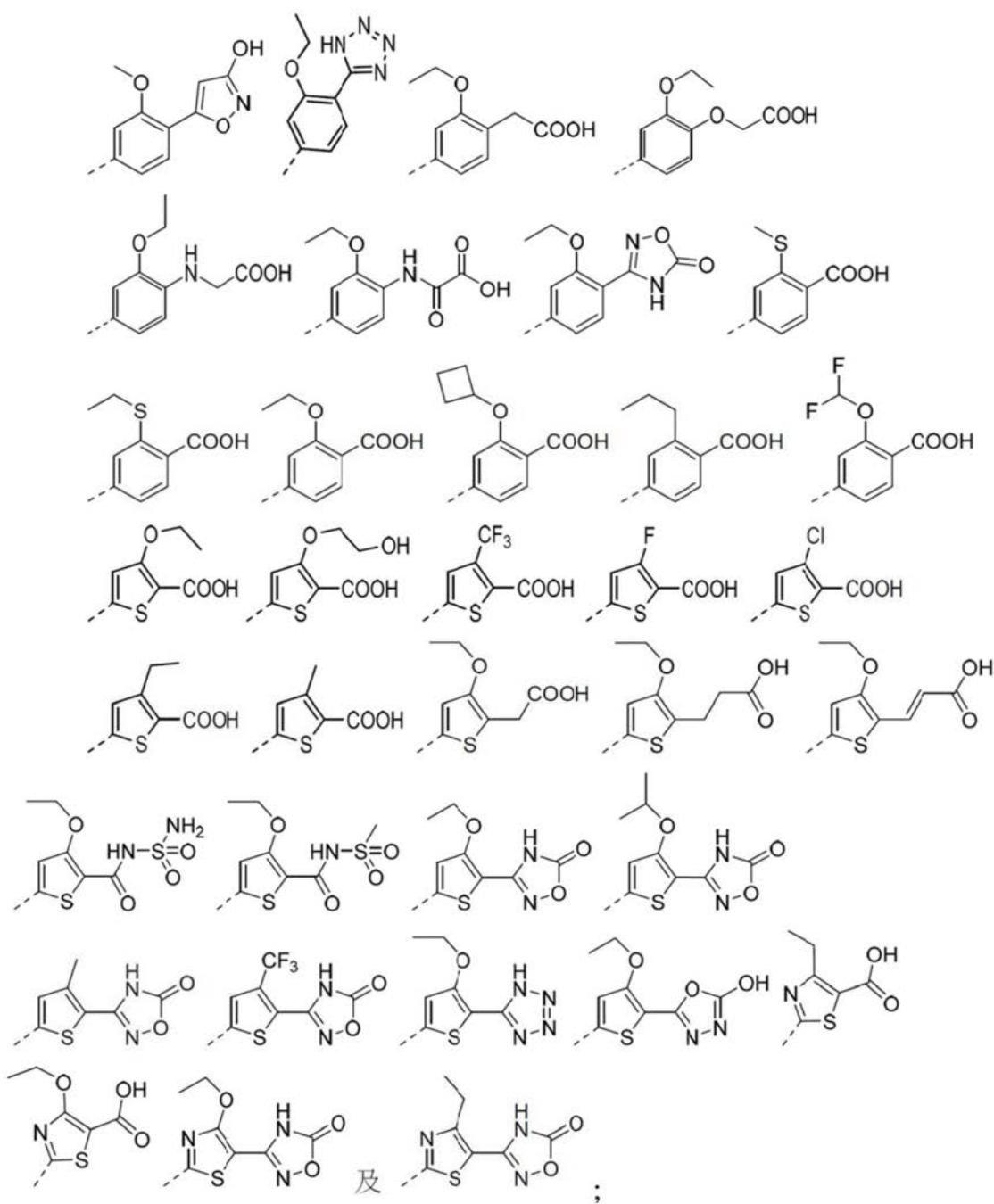
(v) 或  $Ar^1$  表示选自以下的基团:



其中在子实施例中,Ar<sup>1</sup>尤其为苯基(尤其是,经双取代的苯基),或噻吩基,或噻唑基,如上文所定义。

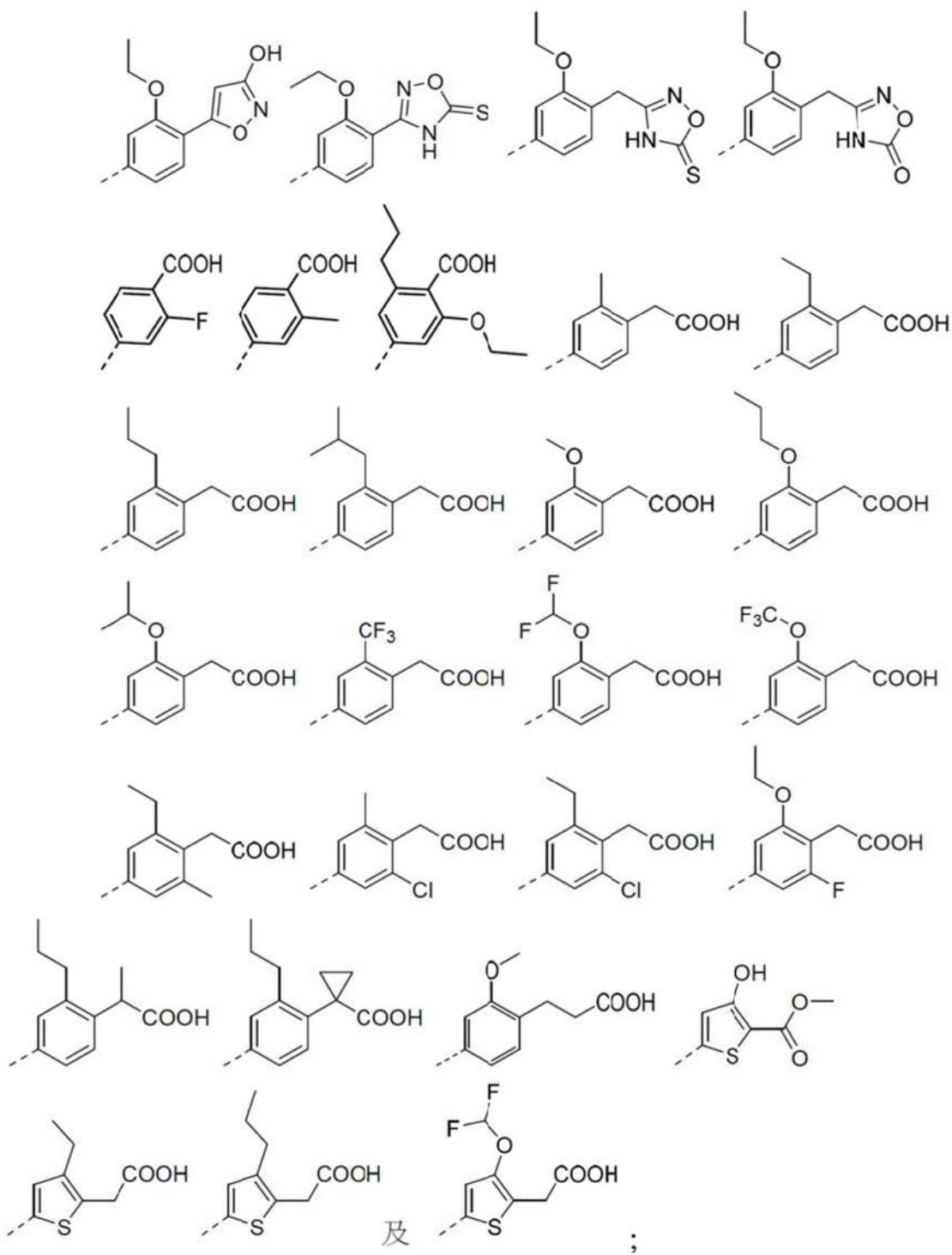
[0097] 16) 另一实施例涉及如实施例8)至10)中任一项的化合物,其中Ar<sup>1</sup>表示选自以下的基团:

A)



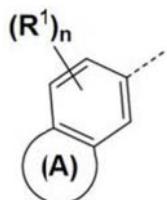
或此外,Ar<sup>1</sup>表示选自以下的基团:

B)



其中以上基团A) 及B) 各自形成特定子实施例。

[0098] 17) 另一实施例涉及如实施例8) 至16) 中任一项的化合物, 其中在以下片段中

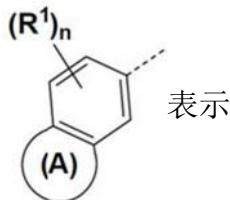


■环(A)表示与苯基融合的芳族5或6元环, 其中该环(A)任选地含有一个或两个独立地

选自氮、氧及硫的杂原子(尤其此类稠合基团为苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、吲哚基、吲唑基、萘基、喹啉基、异喹啉基)；其中该片段任选地经 $(R^1)_n$ 取代；其中 $(R^1)_n$ 表示一、二、三或四个任选的取代基(亦即该片段未经取代,或经一、二、三或四个 $R^1$ 取代),其中该等取代基 $R^1$ 独立地选自 $(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲基)、 $(C_{2-3})$ 烯基(尤其乙烯基)、 $(C_{2-3})$ 炔基(尤其乙炔基)、 $(C_{1-3})$ 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、卤素(尤其氟或氯)、 $(C_{1-3})$ 氟烷基(尤其三氟甲基)、 $(C_{1-3})$ 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基、二氟甲氧基)、氰基,或 $-NR^{N7}R^{N8}$ ,其中 $R^{N7}$ 及 $R^{N8}$ 独立地表示氢或 $(C_{1-4})$ 烷基(尤其甲基)；

■或环(A)表示与苯基稠合的非芳族5至7元环,其中该环(A)任选地含有一个或两个独立地选自氮、氧及硫的杂原子(尤其此类稠合基团为2,3-二氢-苯并[b]噻吩基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、1,3-二氢-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并呋喃基、茚满基、5,6,7,8-四氢-萘基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基、苯并二氢吡喃基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、1,2,3,4-四氢-喹啉基、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓基)；其中该片段任选地经 $(R^1)_n$ 取代；其中 $(R^1)_n$ 表示一、二、三或四个任选的取代基(亦即该片段未经取代,或经一、二、三或四个 $R^1$ 取代),其中该等取代基 $R^1$ 独立地选自 $(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲基)、 $(C_{1-3})$ 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、卤素(尤其氟或氯)、 $-S-(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲基硫烷基)、 $(C_{1-3})$ 氟烷基(尤其三氟甲基)、 $(C_{1-3})$ 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基、二氟甲氧基)、氰基或氧代基。

[0099] 18) 另一实施例涉及如实施例8)至16)中任一项的化合物,其中片段

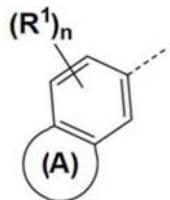


■选自苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、吲哚基、吲唑基、萘基、喹啉基及异喹啉基的基团；该基团独立地未经取代或经 $(R^1)_n$ 取代；其中 $(R^1)_n$ 表示一、二、三或四个取代基,其中该等取代基 $R^1$ 独立地选自 $(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲基)、 $(C_{2-3})$ 烯基(尤其乙烯基)、 $(C_{2-3})$ 炔基(尤其乙炔基)、 $(C_{1-3})$ 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、卤素(尤其氟或氯)、 $-S-(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲基硫烷基)、 $(C_{1-3})$ 氟烷基(尤其三氟甲基)、 $(C_{1-3})$ 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基、二氟甲氧基)、氰基,或 $-NR^{N7}R^{N8}$ ,其中 $R^{N7}$ 及 $R^{N8}$ 独立地表示氢或 $(C_{1-4})$ 烷基(尤其甲基)；[尤其该等取代基 $R^1$ 独立地选自 $(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲基)、 $(C_{2-3})$ 烯基(尤其乙烯基)、 $(C_{2-3})$ 炔基(尤其乙炔基)、 $(C_{1-3})$ 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、卤素(尤其氟或氯)、 $(C_{1-3})$ 氟烷基(尤其三氟甲基)、 $(C_{1-3})$ 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基、二氟甲氧基)、氰基,或 $-NR^{N7}R^{N8}$ ,其中 $R^{N7}$ 及 $R^{N8}$ 独立地表示氢或 $(C_{1-4})$ 烷基(尤其甲基)]；或

■选自2,3-二氢-苯并[b]噻吩基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、1,3-二氢-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并呋喃基、茚满基、5,6,7,8-四氢-萘基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基、苯并二氢吡喃基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、1,2,3,4-四氢-喹啉基及3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓基的基团；该基团独立地未经取代,或经 $(R^1)_n$ 取代；其中 $(R^1)_n$ 表示一个、两个或三个取代基,其中该等取代基 $R^1$ 独立地选自 $(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲基)、 $(C_{2-3})$ 烯基(尤其乙烯基)、 $(C_{2-3})$ 炔基(尤其乙炔基)、 $(C_{1-3})$ 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、异

丙氧基)、卤素(尤其氟或氯)、-S-(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基硫烷基)、(C<sub>1-3</sub>)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基、二氟甲氧基)、氰基、氧代基,或-NR<sup>N7</sup>R<sup>N8</sup>,其中R<sup>N7</sup>及R<sup>N8</sup>独立地表示氢或(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基);[尤其该等取代基R<sup>1</sup>独立地选自(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基)、(C<sub>1-3</sub>)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、异丙氧基)、卤素(尤其氟或氯)、-S-(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基硫烷基)、(C<sub>1-3</sub>)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基、二氟甲氧基)、氰基或氧代基]。

[0100] 19) 另一实施例涉及如实施例8)至16)中任一项的化合物,其中片段



表示选自以下群a)、b)、c)及d)的基团:

a) 苯并噻吩-5-基、苯并噻吩-6-基、6-甲基-苯并噻吩-5-基、3-甲基-苯并噻吩-5-基、4-甲基-苯并噻吩-5-基、6-甲氧基-苯并噻吩-5-基、5-甲氧基-苯并噻吩-6-基、6-氰基-苯并噻吩-5-基、3-氰基-苯并噻吩-5-基、6-乙氧基-苯并噻吩-5-基、4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并噻吩-6-基、苯并异噻唑-5-基、苯并噻唑-5-基、苯并噻唑-6-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、6-氟-苯并呋喃-5-基、6-甲氧基-苯并呋喃-5-基、5-甲氧基-苯并呋喃-6-基、2-氟-5-甲氧基-苯并呋喃-6-基、6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基、4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-6-基、苯并噁唑-6-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1-甲基-1H-吲哚-6-基、1-甲基-1H-吲哚-5-基、6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基、1,3-二甲基-1H-吲哚-5-基、1-乙基-1H-吲哚-6-基或5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-6-基;

b) 萘-2-基、3-氯-萘-2-基、1-氯-萘-2-基、8-氟-萘-2-基、1-氟-萘-2-基、3-甲基-萘-2-基、1-甲基-萘-2-基、1-氨基-萘-2-基、3-乙炔基-萘-2-基、1-乙炔基-萘-2-基、1-乙烯基-萘-2-基、1,3-二氟-萘-2-基、3-甲氧基-萘-2-基、3-氰基-萘-2-基、1-氰基-萘-2-基、3-甲基氨基-萘-2-基、1-氟-3-甲氧基-萘-2-基、4-氯-3-甲氧基-萘-2-基、4-氟-3-甲氧基-萘-2-基、3-乙氧基-萘-2-基、3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基、3-氰基-1-氟-萘-2-基、3-氰基-1-甲基-萘-2-基、3-异丙氧基-萘-2-基或3-二氟甲氧基-萘-2-基;

c) 喹啉-6-基、6-氟-异喹啉-7-基、7-氟-异喹啉-6-基、5-氟-喹啉-6-基、7-甲基-喹啉-6-基、8-甲基-喹啉-7-基、4-氯-7-甲基-喹啉-6-基、7-氯-8-甲基-喹啉-6-基、5,8-二氟-喹啉-6-基或7-氯-8-氟-喹啉-6-基、5,7-二氟-喹啉-6-基;及

d) 2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-氰基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-氯-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-二氟甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基、2,3-二氢-苯并呋喃-6-基、茚满-5-基、3-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、8-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、8-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-甲基硫烷基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]

二氧杂环己烯-6-基、7-氰基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、苯并二氢吡喃-7-基、苯并二氢吡喃-6-基、6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基、7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基、7-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基、7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基、7-甲氧基-1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基或8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]二氧杂卓-7-基；

或该片段表示选自以下群e)、f) 及g) 的基团：

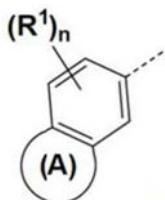
e) 7-甲基-苯并噁吩-5-基、7-甲基-苯并噁吩-6-基、4-氟-苯并噁吩-5-基、7-氟-苯并噁吩-5-基、7-氯-苯并噁吩-5-基、3-氯-苯并噁吩-5-基、3-氯-7-氟-苯并噁吩-5-基、7-氟-6-甲氧基-苯并噁吩-5-基、7-三氟甲基-苯并噁吩-5-基；

f) 3-乙氧基-1-氟-萘-2-基、3-乙氧基-1-甲基-萘-2-基；及

g) 7-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-乙炔基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-二氟甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基；

其中以上群a) 至d) 以及以上群e) 至g) 分别形成特定子实施例。

[0101] 20) 另一实施例涉及如实施例8) 至16) 中任一项的化合物，其中片段



表示选自以下群a)、b)、c) 及d) 的基团：

a) 苯并噁吩-5-基、6-甲基-苯并噁吩-5-基、4-甲基-苯并噁吩-5-基、6-甲氧基-苯并噁吩-5-基、5-甲氧基-苯并噁吩-6-基、3-氟基-苯并噁吩-5-基、6-乙氧基-苯并噁吩-5-基、苯并噁唑-5-基、苯并呋喃-5-基、6-氟-苯并呋喃-5-基、6-甲氧基-苯并呋喃-5-基、5-甲氧基-苯并呋喃-6-基、6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基、1H-吲哚-5-基或1H-吲哚-6-基；

b) 1-甲基-萘-2-基、1-乙炔基-萘-2-基、3-甲氧基-萘-2-基、1-氟-3-甲氧基-萘-2-基、3-乙氧基-萘-2-基、3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基或3-氟基-1-甲基-萘-2-基；

c) 7-氯-8-氟-喹啉-6-基或5,7-二氟-喹啉-6-基；及

d) 2,3-二氢-苯并[b]噁吩-5-基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-氟基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、6-二氟甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-氟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基或7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基，

或该片段表示选自以下群e) 及f) 的基团：

e) 7-甲基-苯并噁吩-6-基、4-氟-苯并噁吩-5-基、7-氯-苯并噁吩-5-基或7-氟-6-甲氧基-苯并噁吩-5-基；及

f) 7-乙炔基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基或7-二氟甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基；  
其中以上群a) 至d) 以及以上群e) 及f) 分别形成特定子实施例。

[0102] 21) 因此,本发明涉及如实施例1) 中所定义的式(I) 化合物,其根据实施例1) 使用,或涉及进一步由如实施例2) 至20) 中任一项的特征限制的此类化合物,考虑其各自依赖性;其医药学上可接受的盐;及如实施例1) 的此类化合物的用途且如下文中进一步描述。为避免任何疑义,尤其与式(I) 化合物相关的以下实施例因此为可能的且意图且因此以个别化形式特定公开:

1、2+1、12+1、12+2+1、15+1、15+2+1、16+1、16+2+1、19+1、19+2+1、19+15+1、19+15+2+1、19+16+1、19+16+2+1、20+1、20+2+1、20+15+1、20+15+2+1、20+16+1、20+16+2+1

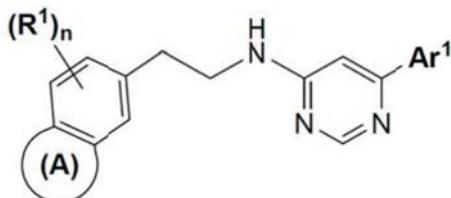
在前述列表中,数字是指根据上文所提供实施例编号而定的实施例,而“+”指与另一实施例的依附性。不同的个别化实施例通过顿号来分离。换言之,“20+16+2+1”例如是指依附于实施例16)、依附于实施例2)、依附于实施例1)的实施例20),亦即实施例“20+16+2+1”对应于根据实施例1) 使用的如实施例1) 中所定义的式(I) 化合物,进一步由实施例2)、16) 及20) 的所有结构特征限制。

[0103] 22) 因此,在考虑各自相依性情况下,本发明涉及如实施例8) 中所定义的式(II) 化合物,或由实施例9) 至20) 中任一项的特征进一步限制的此类化合物;其医药学上可接受的盐;以及此类化合物作为尤其预防/防治或治疗如下文所描述的对EP2受体及/或EP4受体阻断起反应的疾病的药剂的用途。为避免任何疑义,尤其与式(II) 化合物相关的以下实施例因此为可能的且意图且因此以个别化形式特定公开:

8、9+8、11+8、11+9+8、12+8、12+9+8、13+8、13+9+8、14+8、14+9+8、15+8、15+9+8、16+8、16+9+8、17+8、17+9+8、17+11+8、17+11+9+8、17+12+8、17+12+9+8、17+13+8、17+13+9+8、17+14+8、17+14+9+8、18+8、18+9+8、18+11+8、18+11+9+8、18+12+8、18+12+9+8、18+13+8、18+13+9+8、18+14+8、18+14+9+8、19+8、19+9+8、19+15+8、19+15+9+8、19+16+8、19+16+9+8、20+8、20+9+8、20+15+8、20+15+9+8、20+16+8、20+16+9+8。

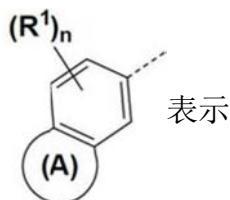
[0104] 在前述列表中,数字是指根据上文所提供实施例编号而定的实施例,而“+”指与另一实施例的依附性。不同的个别化实施例通过顿号来分离。换言之,“20+16+9+8”例如是指依附于实施例16)、依附于实施例9)、依附于实施例8)的实施例20),亦即实施例“20+16+9+8”对应于如8) 实施例的式(II) 化合物,其进一步由实施例9)、16) 及20) 的所有特征限制。

[0105] 23) 本发明的第三方面涉及式(III) 化合物



式(III)

其中在式(III) 化合物中,片段



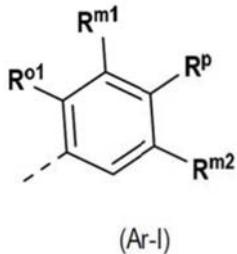
表示

● 选自苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、吲哚基、吲唑基、萘基、喹啉基及异喹啉基的基团；该基团独立地未经取代或经  $(R^1)_n$  取代；其中  $(R^1)_n$  表示一、二、三或四个取代基，其中该等取代基  $R^1$  独立地选自  $(C_{1-3})$  烷基（尤其甲基）、 $(C_{2-3})$  烯基（尤其乙烯基）、 $(C_{2-3})$  炔基（尤其乙炔基）、 $(C_{1-3})$  烷氧基（尤其甲氧基、乙氧基、异丙氧基）、卤素（尤其氟或氯）、 $(C_{1-3})$  氟烷基（尤其三氟甲基）、 $(C_{1-3})$  氟烷氧基（尤其三氟甲氧基、二氟甲氧基）、氰基或  $-NR^{N7}R^{N8}$ ，其中  $R^{N7}$  及  $R^{N8}$  独立地表示氢或  $(C_{1-4})$  烷基（尤其甲基）；或

● 选自 2,3-二氢-苯并[b]噻吩基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、1,3-二氢-异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并呋喃基、茚满基、5,6,7,8-四氢-萘基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基、苯并二氢吡喃基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪基、1,2,3,4-四氢-喹啉基及 3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓基的基团；该基团独立地未经取代，或经  $(R^1)_n$  取代；其中  $(R^1)_n$  表示一个、两个或三个取代基，其中该等取代基  $R^1$  独立地选自  $(C_{1-3})$  烷基（尤其甲基）、 $(C_{1-3})$  烷氧基（尤其甲氧基、乙氧基、异丙氧基）、卤素（尤其氟或氯）、 $-S-(C_{1-3})$  烷基（尤其甲基硫烷基）、 $(C_{1-3})$  氟烷基（尤其三氟甲基）、 $(C_{1-3})$  氟烷氧基（尤其三氟甲氧基、二氟甲氧基）、氰基或氧代基；

及  $Ar^1$  表示

● 结构  $(Ar-I)$  的苯基：



其中

■  $R^p$  表示

➤  $-X^1-CO-R^{01}$ ，其中

➤  $X^1$  表示直接键、 $(C_{1-3})$  亚烷基（尤其  $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ ）、 $-O-$   $(C_{1-3})$  亚烷基-\*（尤其  $-O-CH_2-*$ 、 $-O-CH(CH_3)-*$ 、 $-O-C(CH_3)_2-*$ 、 $-O-CH_2-CH_2-*$ ）、 $-NH-$   $(C_{1-3})$  亚烷基-\*（尤其  $-NH-CH_2-*$ 、 $-NH-CH(CH_3)-*$ ）、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-CO-*$  或  $(C_{3-5})$  亚环烷基；其中星号指示连接至  $-CO-R^{01}$  基团的键；及

➤  $R^{01}$  表示

■  $-OH$ ；

■  $-O-(C_{1-4})$  烷基（尤其乙氧基、甲氧基）；

■  $-NH-SO_2-R^{S3}$ ，其中  $R^{S3}$  表示  $(C_{1-4})$  烷基； $(C_{3-6})$  环烷基，其中  $(C_{3-6})$  环烷基任选地含有环氧原子； $(C_{3-6})$  环烷基- $(C_{1-3})$  亚烷基，其中  $(C_{3-6})$  环烷基任选地含有环氧原子； $(C_{1-3})$  氟烷基；

或-NH<sub>2</sub>；

[其中尤其是,此类基团-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-COOH、-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-COOH、-O-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-环丙基、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-CO-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CO-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH=CH-COOH、-NH-CO-COOH、1-羧基-环丙-1-基]；

➤HET<sup>1</sup>,其中HET<sup>1</sup>表示5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵盖其互变异构形式5-羟基-[1,2,4]噁二唑-3-基),或3-氧代基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵盖其互变异构形式3-羟基-[1,2,4]噁二唑-5-基);或

➤HET,其中HET表示5元杂芳基,其选自噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基;尤其是,异噁唑基、噁二唑基及四唑基,其中该5元杂芳基未经取代,或经-COOH、羟基、羟基-(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其羟基甲基)或-NR<sup>N9</sup>R<sup>N10</sup>单取代,其中R<sup>N9</sup>及R<sup>N10</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-3</sub>)烷基(尤其甲基)或羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷基(尤其2-羟基-乙基);[尤其是,HET未经取代或经羟基单取代;尤其HET为1H-四唑-5-基、3-羟基-异噁唑-5-基或2-羟基-[1,3,4]噁二唑-4-基];

■R<sup>m1</sup>表示

➤(C<sub>1-6</sub>)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基);

➤(C<sub>1-4</sub>)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基);

➤(C<sub>1-3</sub>)氟烷基(尤其三氟甲基);

➤(C<sub>1-3</sub>)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基);

➤卤素(尤其氟或氯);

➤(C<sub>3-6</sub>)环烷基(尤其环丙基);

➤(C<sub>3-6</sub>)环烷基-氧基(尤其环丙基-氧基、环丁基-氧基、环戊基-氧基);

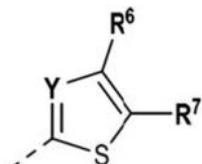
➤羟基-(C<sub>2-4</sub>)烷氧基(尤其2-羟基-乙氧基);或

➤-S-R<sup>S2</sup>,其中R<sup>S2</sup>表示(C<sub>1-4</sub>)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基)、或任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-6</sub>)环烷基(尤其环丁基、氧杂环丁-3-基);

■R<sup>m2</sup>表示氢、甲基、氟或氯;及

■R<sup>o1</sup>表示氢;

●或Ar<sup>1</sup>表示结构(Ar-II)的5元杂芳基:



(Ar-II)

其中

■Y表示CH或N;

■R<sup>7</sup>表示

➤-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>,其中

➤X<sup>1</sup>表示直接键、(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基(尤其-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、-0-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\* (尤其-0-CH<sub>2</sub>-\*、-0-CH(CH<sub>3</sub>)-\*、-0-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-\*、-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-\*)、-NH-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基-\* (尤其-NH-CH<sub>2</sub>-\*、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-\*)、-S-CH<sub>2</sub>-\*、-CF<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-CH=CH-、-NH-CO-\*、-CO-或(C<sub>3-5</sub>) 亚环烷基;其中星号指示连接至-CO-R<sup>01</sup>基团的键;及

➤R<sup>01</sup>表示

■-OH;

■-0-(C<sub>1-4</sub>) 烷基(尤其乙氧基、甲氧基);

■-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>S3</sup>,其中R<sup>S3</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基;(C<sub>3-6</sub>) 环烷基,其中(C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子;(C<sub>3-6</sub>) 环烷基-(C<sub>1-3</sub>) 亚烷基,其中(C<sub>3-6</sub>) 环烷基任选地含有环氧原子;(C<sub>1-3</sub>) 氟烷基;或-NH<sub>2</sub>;

[其中尤其是,此类基团-X<sup>1</sup>-CO-R<sup>01</sup>表示-COOH、-CO-0-CH<sub>3</sub>、-CO-0-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-0-CH<sub>2</sub>-COOH、-0-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-0-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-COOH、-0-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-COOH、-NH-CH<sub>2</sub>-CO-0-CH<sub>3</sub>、-NH-CH(CH<sub>3</sub>)-COOH、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-环丙基、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CO-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH<sub>2</sub>-CO-0-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CO-0-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH、-CH=CH-COOH、-NH-CO-COOH、1-羧基-环丙-1-基];

➤HET<sup>1</sup>,其中HET<sup>1</sup>表示5-氧代基-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵盖其互变异构形式5-羟基-[1,2,4]噁二唑-3-基),或3-氧代基-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵盖其互变异构形式3-羟基-[1,2,4]噁二唑-5-基);或

➤HET,其中HET表示5元杂芳基,其选自噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基;尤其是,异噁唑基、噁二唑基及四唑基,其中该5元杂芳基未经取代,或经-COOH、羟基、羟基-(C<sub>1-3</sub>) 烷基(尤其羟基甲基)或-NR<sup>N9</sup>R<sup>N10</sup>单取代,其中R<sup>N9</sup>及R<sup>N10</sup>独立地表示氢、(C<sub>1-3</sub>) 烷基(尤其甲基)或羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷基(尤其2-羟基-乙基);[尤其是,HET未经取代或经羟基单取代;尤其HET为1H-四唑-5-基、3-羟基-异噁唑-5-基或2-羟基-[1,3,4]噁二唑-4-基];

■R<sup>6</sup>表示

➤(C<sub>1-6</sub>) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基);

➤(C<sub>1-4</sub>) 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基);

➤(C<sub>1-3</sub>) 氟烷基(尤其三氟甲基);

➤(C<sub>1-3</sub>) 氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基);

➤卤素(尤其氟或氯);

➤(C<sub>3-6</sub>) 环烷基(尤其环丙基);

➤(C<sub>3-6</sub>) 环烷基-氧基(尤其环丙基-氧基、环丁基-氧基、环戊基-氧基);

➤羟基-(C<sub>2-4</sub>) 烷氧基(尤其2-羟基-乙氧基);或

➤-S-R<sup>S2</sup>,其中R<sup>S2</sup>表示(C<sub>1-4</sub>) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基),或任选地含有一个环氧原子的(C<sub>3-6</sub>) 环烷基(尤其环丁基、氧杂环丁-3-基)。

[0106] 24) 另一实施例涉及如实施例1)中所定义的式(I)化合物,其是根据实施例1)使

用,其选自以下化合物:

[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基]-(6-喹啉-6-基-嘧啶-4-基)-胺;  
 [2-(1H-吲哚-6-基)-乙基]-[6-(1H-吲哚-5-基)-嘧啶-4-基]-胺;  
 [2-(1H-吲哚-6-基)-乙基]-[6-(1H-吲哚-6-基)-嘧啶-4-基]-胺;  
 5-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸酰胺;  
 [2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基]-(6-异喹啉-6-基-嘧啶-4-基)-胺;及  
 [2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基]-[6-(1H-吲哚-5-基)-嘧啶-4-基]-胺。

[0107] 25) 另一实施例涉及如实施例8) 的式 (II) 化合物,其是选自以下化合物:

3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

5-{6-[2-(3-氟基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸;

5-{6-[2-(7-氟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

5-[6-(2-苯并[b]噻吩-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(5-甲氧基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

5-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(1-乙炔基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(3-乙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸;

2-环丁氧基-4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸;

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(3-氰基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(8-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-苯并呋喃-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(3-二氟甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-[6-(2-苯并呋喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-(2-羟基-乙氧基)-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-[6-(2-苯并呋喃-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(3-氰基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-乙氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

5-[6-(2-苯并二氢吡喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-丙酸；

4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

5-{6-[2-(6-氰基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-氟-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-6-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(6-氰基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

6-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-2-甲酸；

2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

6-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-苯并呋喃-2-甲酸；

5-{6-[2-(7-氯-8-甲基-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-2-甲酸；

5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(7-氰基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙炔基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙炔基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙基硫烷基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

5-[6-(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

5-{6-[2-(7-氯-8-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

5-{6-[2-(6-二氟甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(5-甲氧基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-环丁氧基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(6-乙氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1H-吲哚-4-甲酸；

4-{6-[2-(6-氯基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

5-[6-(2-苯并[d]异噻唑-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

5-[6-(2-苯并噁唑-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

(3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-甲氧基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

2-乙基硫烷基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-甲氧基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

5-{6-[2-(1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-

甲酸；

2-丁氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

5-{6-[2-(4-氯-7-甲基-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式：3-(5-(6-((2-(1H-吲哚-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-{5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-基}-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式：3-(5-(6-((2-(苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式：3-(3-乙氧基-5-(6-((2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[b]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式：3-(3-乙氧基-5-(6-((2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式：3-(5-(6-((2-(1H-吲哚-6-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-{5-[6-(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-基}-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式：3-(5-(6-((2-(苯并[d]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式：3-(3-乙氧基-5-(6-((2-(7-氟-喹啉-6-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

{6-[4-乙氧基-5-(1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基}-[2-(7-氟-喹啉-6-基)-乙基]-胺；

4-乙氧基-2-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-甲酸；

3-(4-乙氧基-2-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式：3-(4-乙氧基-2-(6-((2-(1-甲基-萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(4-乙基-2-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(4-乙基-2-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇];

3-乙氧基-5-{6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基}-N-胺磺酰基噻吩-2-甲酰胺;及

N-(3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-羧基)-甲磺酰胺。

[0108] 26)除实施例25)中列举的化合物以外,其他如实施例8)的式 (II) 化合物是选自以下化合物:

2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸;

4-{6-[2-(6-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸;

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸;

4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸;

2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸;

6-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-3-甲酸;

4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸;

2-环丁氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸;

4-{6-[2-(3-氰基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸;

2-环丁氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸;

2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸;

(4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯基)-乙酸;

2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸;

2-(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸;

4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸;

4-[6-(2-苯并呋喃-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸;

4-[6-(2-苯并呋喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸;

2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
 2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
 4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
 4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；及  
 2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸。

[0109] 27) 除实施例25) 及26) 中列举的化合物以外, 其他如实施例8) 的式 (II) 化合物是选自以下化合物:

3-乙氧基-5-{6-[2-(1-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
 3-乙氧基-5-{6-[2-(6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
 5-{6-[2-(4-氯-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
 3-乙氧基-5-{6-[2-(8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
 3-乙氧基-5-{6-[2-(8-甲基-喹啉-7-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
 3-乙氧基-5-{6-[2-(3-异丙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
 5-{6-[2-(1-氰基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
 3-乙氧基-5-[6-(2-萘-2-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-甲酸；  
 (2-乙氧基-4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；  
 3-乙氧基-5-[6-(2-茚满-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-甲酸；  
 5-{6-[2-(8-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
 4-{6-[2-(3-氰基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；  
 5-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
 5-[6-(2-苯并二氢吡喃-7-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
 3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

5-{6-[2-(3-氯-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(8-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-甲基硫烷基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

5-{6-[2-(1-氨基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(7-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(3-氟基-1-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(1-乙烯基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

2-异丁基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基硫烷基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

(4-{6-[2-(6-氟基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(3-氟基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸；

5-{6-[2-(5,8-二氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-异丙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

5-{6-[2-(1-氯-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-[6-(2-苯并噻唑-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(3-氟基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(8-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(6-氟-异喹啉-7-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

(4-{6-[2-(1,3-二氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

5-{6-[2-(7-氟-异喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(7-氟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-环丁氧基-苯甲酸；

5-{6-[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

(4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯基)-乙酸；

{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯氧基}-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；  
 2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；  
 5-{6-[2-(1,3-二氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；  
 3-{3-乙氧基-5-[6-(2-喹啉-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基}-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(3-乙氧基-5-(6-(2-喹啉-6-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基]噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；及

3-{3-乙氧基-5-[6-(2-萘-2-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基}-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(3-乙氧基-5-(6-(2-萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基]噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]。

[0110] 27) 除实施例25) 及26) 中列举的化合物以外, 其他如实施例8) 的式(II) 化合物是选自以下化合物:

5-{6-[2-(7-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(7-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

(2-甲氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸；

(2-甲氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸；

基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-甲氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-6-氟-苯基)-乙酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(4-{6-[2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯基)-乙酸；

(2-异丁基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(3-乙氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸；

(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丙氧基-苯基)-乙酸；

(2-异丙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-环丁氧基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

2-异丙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

5-{6-[2-(7-二氟甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧

啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

(2-甲氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-1-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯氧基)-丙酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙炔基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(4-{6-[2-(7-乙炔基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

2-乙基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

{6-[3-乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-嘧啶-4-基}-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基]-胺；

4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁氧基-苯甲酸；

(3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；

4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯酰胺；

4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲

酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

(4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

2-(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-丙酸；

4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-二氟甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-乙炔基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

2-乙基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(3-二氟甲氧基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；及

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-硫酮[互变异构形式:3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-硫醇]。

[0111] 28)除实施例25)、26)及27)中列举的化合物以外,其他如实施例8)的式(I)化合物是选自以下化合物:

(4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸；

2-丁氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙基-苯基)-乙酸；

2-乙基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙基-苯甲酸；

2-环丙氧基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；及

(4-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸。

[0112] 29) 除实施例25)、26)、27) 及28) 中列举的化合物以外, 其他如实施例8) 的式 (II) 化合物是选自以下化合物：

(4-{6-[2-(3-氰基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯甲酸；

2-异丁基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸；

(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丙氧基-苯基)-乙酸；

3-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯氧基)-丙酸；

3-乙基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羟基-乙基)-苯酰胺；

(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸；

2-{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-丙基-苯基}-丙酸；

2-(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-丙酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(7-三氟甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-(4-(6-((2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式：3-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

7-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹唑啉-2-酮；

4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2,6-二甲基-酚；

2-乙基硫烷基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-丙酸；

3-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-4-羟基-环丁-3-烯-1,2-二酮；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-氧化基-乙酸；

2-环丙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸甲酯；

(2-氯-6-乙基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-6-甲基-苯基)-乙酸；

(3-乙基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；

5-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-异噁唑-3-醇[互变异构形式：5-(2-乙氧基-4-(6-((2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)异噁唑-3(2H)-酮]；

5-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-异噁唑-3-醇[互变异构形式：5-(4-(6-((2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)异噁唑-3(2H)-酮]；及

(5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-丙基-噻吩-2-基)-乙酸。

[0113] 如实施例1)至29)的式(I)/式(II)的化合物及其医药学上可接受的盐可用作药剂，例如以用于肠内(尤其诸如以锭剂或胶囊形式)或非经肠给药(包括局部施用或吸入)的

医药组合物形式。

[0114] 通过使所描述的式(I)/式(II)的化合物或其医药学上可接受的盐(任选地与其他治疗上有价值的物质组合)与适合的无毒性、惰性、治疗上兼容的固体或液体载剂材料及(若需要)常用医药学佐剂共同形成盖伦给药剂型(galenical administration form),可以任何本领域技术人员熟悉的方式实现医药组合物的制备(参见例如Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(2005), 第5部分, "Pharmaceutical Manufacturing" [由Lippincott Williams&Wilkins出版])。

[0115] 本发明亦涉及一种用于预防/防治或治疗本文中提及的疾病或病症的方法,其包含向个体施用医药活性量的如实施例1)至29)的式(I)/式(II)的化合物。

[0116] 在本发明的较佳实施例中,施用量包含于每天1mg与2000mg之间,尤其每天5mg与1000mg之间,更尤其每天25mg与500mg之间,尤其每天50mg与200mg之间。

[0117] 当使用词语“在……之间”描述数值范围时,应理解,所指示范围的端点明确包括于该范围内。举例而言:若温度范围描述为在40°C与80°C之间,则此意指在该范围内包括端点40°C及80°C;或若变量定义为1与4之间的整数,则此意指该变量为整数1、2、3或4。

[0118] 除非关于温度使用,否则位于数值“X”之前的术语“约”在本申请案中是指自X减10%X延伸至X加10%X的区间且较佳指自X减5%X延伸至X加5%X的区间。在温度的特定情况下,位于温度“Y”之前的术语“约”是指在本申请案中自温度Y减10°C延伸至Y加10°C的区间且较佳指自Y减5°C延伸至Y加5°C的区间。

[0119] 为了避免任何疑义,若化合物描述为可用于预防/防治或治疗某些疾病,则此类化合物同样适用于制备供预防/防治或治疗该等疾病用的药物。同样,此类化合物亦适于预防/防治或治疗此类疾病的方法,其包含向有需要的个体(哺乳动物,尤其人类)施用有效量的此类化合物。

[0120] 如实施例1)至29)的式(I)/式(II)的化合物适用于预防/防治或治疗与EP2及/或EP4受体相关的病症。

[0121] 如实施例1)至29)的某些式(I)/式(II)的化合物呈现其在生物环境中(亦即在一或多种能够使连接于羧基的共价键断裂的酶,诸如酰胺酶、酯酶或能够自羧酸基移除前药基团的其任何适合的等效物存在下)作为前列腺素2受体EP2及/或EP4的调节剂的生物活性。

[0122] 与EP2及/或EP4受体相关的疾病或病症尤其为

●癌症(尤其黑素瘤,包括转移性黑素瘤;肺癌,包括非小细胞肺癌;膀胱癌,包括膀胱癌、尿道上皮细胞癌;肾癌,包括肾细胞癌、转移性肾细胞癌、转移性肾透明细胞癌;胃肠癌,包括结肠直肠癌、转移性结肠直肠癌、家族性腺瘤性息肉病(FAP)、食道癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、肝细胞癌及胰脏癌,诸如胰腺癌或胰管癌;子宫内膜癌;卵巢癌;子宫颈癌;神经母细胞瘤;前列腺癌,包括去势抗性前列腺癌;脑瘤,包括脑转移瘤、恶性神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、神经管母细胞瘤、脊膜瘤;乳癌,包括三阴性乳癌;口腔肿瘤;鼻咽肿瘤;胸腺癌;头颈癌;白血病,包括急性骨髓白血病、成人T细胞白血病;癌瘤;腺癌;甲状腺癌,包括乳头状甲状腺癌;绒膜癌;尤文氏肉瘤;骨肉瘤;横纹肌肉瘤;卡堡氏肉瘤;淋巴瘤,包括伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、MALT淋巴瘤;多发性骨髓瘤;以及病毒诱发性肿瘤;尤其黑素瘤;肺癌;膀胱癌;肾癌;胃肠癌;子宫内膜癌;卵巢癌;子宫颈癌;以及神经母细胞瘤);

以及与EP2及/或EP4受体相关的其他疾病或病症,诸如:

- 疼痛(尤其发炎性疼痛及痛经);
- 子宫内膜异位;
- 常染色体显性多囊性肾病;
- 动脉粥样硬化患者中的急性缺血症综合征;
- 肺炎;及
- 神经退化性疾病,包括肌肉萎缩性侧索硬化、中风;帕金森氏病 (Parkinson disease)、阿兹海默氏病 (Alzheimer's disease) 及HIV相关痴呆症;
- 且EP2及/或EP4拮抗剂可进一步用于控制女性生育力。

[0123] 如实施例1)至29)中任一项的式(I)/式(II)的化合物尤其适用于预防/防治或治疗癌症的治疗剂。其可用作单个治疗剂或与一或多种化学疗法药剂及/或放射疗法及/或靶向疗法组合。此类组合治疗可同时、分开或在一段时间内进行。

[0124] 因此,本发明亦涉及医药组合物,其包含医药学上可接受的载剂材料及以下:

- 如实施例1)至29)中任一项的式(I)/式(II)的化合物;
- 及一或多种细胞毒性化学疗法药剂。

[0125] 因此,本发明亦涉及一种试剂盒,其包含

- 医药组合物,该组合物包含医药学上可接受的载剂材料及:
- 如实施例1)至29)中任一项的式(I)/式(II)的化合物;

[0126] 术语“放射疗法”或“放射线疗法”或“放射线肿瘤学”是指电离放射线预防/防治(辅助疗法)及/或治疗癌症的医疗用途;包括外部及内部放射疗法。

[0127] 术语“靶向疗法”是指用一或多种抗肿瘤剂,诸如对特定类型的癌细胞或基质细胞起作用的小分子或抗体,预防/防治(辅助疗法)及/或治疗癌症。一些靶向疗法阻断某些酶、蛋白质或与癌细胞的生长及扩散有关的其他分子的活动。其他类型的靶向疗法帮助免疫系统杀死癌细胞(免疫疗法);或抑制肿瘤中新血管的血管生成、生长及形成;或直接传递有毒物质至癌细胞且将其杀死。尤其适于与本发明化合物组合的靶向疗法的实例为免疫疗法,尤其靶向程序化细胞死亡受体1(PD-1受体)或其配位体PD-L1的免疫疗法 (Zelenay等人, 2015, Cell 162, 1-14; Yongkui Li等人, Oncoimmunology 2016, 5 (2) :e1074374)。

[0128] 当与式(I)/式(II)的化合物组合使用时,术语“靶向疗法”尤其指诸如以下的药剂:

a) 表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂或阻断抗体(例如吉非替尼(Gefitinib)、埃罗替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、埃克替尼(Icotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、帕尼单抗(Panitumumab)、扎鲁姆单抗(Zalutumumab)、尼妥珠单抗(Nimotuzumab)、马妥珠单抗(Matuzumab) 及西妥昔单抗(Cetuximab));

b) RAS/RAF/MEK路径抑制剂(例如维罗非尼(Vemurafenib)、索拉非尼(Sorafenib)、达拉菲尼(Dabrafenib)、GDC-0879、PLX-4720、LGX818、RG7304、曲美替尼(Trametinib) (GSK1120212)、考比替尼(Cobimetinib) (GDC-0973/XL518)、毕尼替尼(Binimatinib) (MEK162、ARRY-162)、司美替尼(Selumetinib) (AZD6244));

- c) 芳香酶抑制剂(例如依西美坦(Exemestane)、来曲唑(Letrozole)、阿那曲唑(Anastrozole)、伏罗唑(Vorozole)、福美司坦(Formestane)、法屈唑(Fadrozole))；
- d) 血管生成抑制剂,尤其VEGF信号传导抑制剂,诸如贝伐单抗(Bevacuzimab)(阿瓦斯汀(Avastin))、雷莫芦单抗(Ramucirumab)、索拉非尼(Sorafenib)或阿西替尼(Axitinib)；
- e) 免疫检查点抑制剂(例如:抗PD1抗体,诸如派立珠单抗(Pembrolizumab)(拉立珠单抗(Lambrolizumab)、MK-3475)、纳武单抗(Nivolumab)、皮立珠单抗(Pidilizumab)(CT-011)、AMP-514/MED10680、PDR001、SHR-1210;REGN2810、BGBA317;靶向PD-1的融合蛋白,诸如AMP-224;小分子抗PD1剂,诸如W02015/033299、W02015/044900及W02015/034820中公开的化合物;抗PD1L抗体,诸如BMS-936559、阿特唑单抗(atezolizumab)(MPDL3280A、RG7446)、MEDI4736、艾维路单抗(avelumab)(MSB0010718C)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(MEDI4736);抗PDL2抗体,诸如AMP224;抗CTLA-4抗体,诸如伊派利单抗(ipilimumab)、曲米木单抗(tremilimumab);抗淋巴细胞活化基因3(LAG-3)抗体,诸如BMS-986016、IMP701、MK-4280、Immufact IMP321;抗T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(TIM-3)抗体,诸如MBG453;抗CD137/4-1BB抗体,诸如BMS-663513/优瑞路单抗(urelumab)、PF-05082566;具有Ig及ITIM结构域(TIGIT)抗体的抗T细胞免疫受体,诸如RG6058(抗TIGIT、MTIG7192A)；
- f) 疫苗接种方法(例如树突状细胞疫苗接种、肽或蛋白质疫苗接种(例如用gp100肽或MAGE-A3肽)；
- g) 再次引入经遗传修饰以分泌免疫调节因子,诸如颗粒球单核细胞群落刺激因子(GM-CSF)基因转染的肿瘤细胞疫苗(GVAX)或Fms相关的酪氨酸激酶3(F1t-3)配位体基因转染的肿瘤细胞疫苗(FVAX)或基于Toll样受体增强的GM-CSF肿瘤的疫苗(TEGVAX)的患者来源或同种异体(非自身)癌细胞；
- h) 基于T细胞的过继性免疫疗法,包括嵌合抗原受体(CAR)工程改造的T细胞(例如CTL019)；
- i) 基于细胞介素或免疫细胞介素的疗法(例如干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\beta$ 、干扰素 $\gamma$ 、介白素2、介白素15)；
- j) Toll样受体(TLR)促效剂(例如雷西莫特(resiquimod)、咪喹莫特(imiquimod)、葡萄吡喃糖基脂质A、CpG寡脱氧核苷酸)；
- k) 沙力度胺(Thalidomide)类似物(例如来那度胺(Lenalidomide)、泊利度胺(Pomalidomide))；
- l) 咪唑胺-2,3-双加氧酶(IDO)及/或色胺酸-2,3-双加氧酶(TDO)抑制剂(例如RG6078/NLG919/GDC-0919;因多莫得(Indoximod)/1MT(1-甲基色胺酸)、INC024360/艾帕斯塔(Epacadostat)、PF-06840003(EOS200271)、F001287)；
- m) T细胞共刺激受体的活化剂(例如抗OX40/CD134(肿瘤坏死因子受体超家族,成员4,诸如RG7888(MOXR0916)、9B12;MEDI6469、GSK3174998、MEDI0562)、抗OX40-配位体/CD252;抗糖皮质激素诱发的TNFR家族相关基因(GITR)(诸如TRX518、MEDI1873、MK-4166、BMS-986156)、抗-CD40(TNF受体超家族成员5)抗体(诸如达西珠单抗(Dacetuzumab)(SGN-40)、HCD122、CP-870、893、RG7876、ADC-1013、APX005M、SEA-CD40);抗CD40-配位体抗体(诸如BG9588);抗CD27抗体,诸如瓦里木单抗(Varlilumab))；
- n) 结合肿瘤特定抗原以及T细胞表面标记物的分子,诸如双特异性抗体(例如靶向CEA

及CD3的RG7802)或抗体片段、抗体模拟蛋白(诸如经设计的锚蛋白重复蛋白,DARPINS)、双特异性T细胞接合分子(BITE,例如AMG103、AMG330)；

o) 靶向群落刺激因子-1受体(CSF-1R)的抗体或小分子量抑制剂(例如埃玛图单抗(Emactuzumab)(RG7155)、卡比拉单抗(Cabiralizumab)(FPA-008)、PLX3397)；

p) 靶向自然杀手细胞上免疫细胞检查点的药剂,诸如针对杀手细胞免疫球蛋白样受体(KIR)的抗体,例如利瑞路单抗(Lirilumab)(IPH2102/BMS-986015)；

q) 靶向腺苷受体或将ATP转变成腺苷的核酸外切酶CD39及CD73的药剂,诸如MEDI9447(抗CD73抗体)、PBF-509;CPI-444(腺苷A2a受体拮抗剂)。

[0129] 当与式(I)/式(II)的化合物组合使用时,诸如在d)下列出的免疫检查点抑制剂及尤其靶向程序化细胞死亡受体1(PD-1受体)或其配位体PD-L1的免疫检查点抑制剂的免疫检查点抑制剂为较佳的。

[0130] 术语“化学疗法”是指用一或多种细胞毒性抗肿瘤剂(“细胞毒性化学疗法药剂”)治疗癌症。化学疗法通常与诸如放射线疗法或手术的其他癌症治疗结合使用。该术语尤其是指通过杀死迅速分裂(大部分癌细胞的主要特性之一)的细胞来起作用的习知细胞毒性化学治疗剂。化学疗法可每次使用一种药物(单剂化学疗法)或一次使用若干药物(组合化学疗法或多化学疗法)。使用仅在曝光时方转变成细胞毒活性的药物的化学疗法称为光化学疗法或光动力疗法。

[0131] 如本文中所使用,术语“细胞毒性化学疗法药剂”或“化学疗法药剂”是指诱发细胞凋亡或坏死性细胞死亡的活性抗肿瘤剂。当与式(I)/式(II)的化合物组合使用时,该术语尤其是指公知的细胞毒性化学疗法药剂,诸如:

a) 烷基化剂(例如甲氮芥(mechlorethamine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、链脲菌素(streptozocin)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、美法仑(melphalan)、达卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、福莫司汀(fotemustine)、噻替派(thiotepa)或六甲蜜胺(altratamine)；尤其环磷酰胺、卡莫司汀、美法仑、达卡巴嗪或替莫唑胺)；

b) 铂药物(尤其顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)或奥沙利铂(oxaliplatin))；

c) 抗代谢药物(例如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、叶酸/甲酰四氢叶酸(leucovorin)、卡培他滨(capecitabine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、吉西他滨(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟达拉宾(fludarabine)或培美曲塞(pemetrexed)；尤其5-氟尿嘧啶、叶酸/甲酰四氢叶酸、卡培他滨、甲氨蝶呤、吉西他滨或培美曲塞)；

d) 抗肿瘤抗生素(例如道诺比星(daunorubicin)、小红莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、埃达霉素(idarubicin)、放射菌素-D(actinomycin-D)、博莱霉素(bleomycin)、丝裂霉素-C(mitomycin-C)或米托蒽醌(mitoxantrone)；尤其小红莓)；

e) 有丝分裂抑制剂(例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、伊沙匹隆(ixabepilone)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞宾(vinorelbine)、长春地辛(vindesine)或雌氮芥(estramustine)；尤其太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、伊沙匹隆或长春新碱)；或

f) 拓扑异构酶抑制剂(例如依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、拓扑替康

(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、二氟替康(diflomotecan)或依洛替康(elomotecan)；尤其依托泊昔或伊立替康)。

[0132] 当与式(I)/式(II)的化合物组合使用时,较佳细胞毒性化学疗法药剂为以上提及的烷基化剂(尤其福莫司汀、环磷酰胺、异环磷酰胺、卡莫司汀、达卡巴嗪及其前药,诸如尤其替莫唑胺或此等化合物的医药学上可接受的盐;尤其替莫唑胺);有丝分裂抑制剂(尤其太平洋紫杉醇、多西他赛、伊沙匹隆;或此等化合物的医药学上可接受的盐;尤其太平洋紫杉醇);铂药物(尤其顺铂、奥沙利铂及卡铂);以及依托泊昔及吉西他滨。

[0133] 化学疗法可在治愈意图下提供或其可旨在延长生命或减轻症状。

●组合形式化学疗法为使用药物与其他癌症治疗,诸如放射线疗法或手术。

●诱导化学疗法为使用化学治疗药物的第一线癌症治疗。此类型化学疗法用于治愈意图。

●巩固化学疗法在缓解后提供,以延长整体无疾病时间且提高整体存活率。施用的药物与实现缓解的药物相同。

●加强化学疗法与巩固化学疗法一致,但使用与诱导化学疗法不同的药物。

●组合化学疗法涉及同时用许多不同药物治疗患者。该等药物的机制及副作用不同。最大优点为对任一药剂形成抗性的几率降至最低。又,药物通常可以较低剂量使用,降低毒性。

●新辅助化学疗法在诸如手术的局部治疗前提供且经设计以缩小原发性肿瘤。其亦用于具有高风险微转移疾病的癌症。

●辅助化学疗法在局部治疗(放射疗法或手术)后提供。其可在几乎无癌症存在的证据但存在复发风险时使用。其亦可用于杀死已扩散至其他身体部分的任何癌细胞。此等微小转移灶可用辅助化学疗法治疗且可降低由此等散播性细胞引起的复发率。

●维持化学疗法为重复低剂量治疗以延长缓解。

●补救性化学疗法或缓解性化学疗法在无治愈意图下提供,但仅降低肿瘤负荷及延长预期寿命。对于此等方案,通常预期更佳毒性概况。

[0134] 在提及给药类型时,“同时”在本申请案中意指相关给药类型在于在大致相同时间施用两种或更多种活性成分及/或治疗;其中应理解,同时施用将使个体同时暴露于两种或更多种活性成分及/或治疗。当同时施用时,该两种或更多种活性成分可呈固定剂量组合或呈同等的非固定剂量组合(例如借助于通过相同给药途径在大致相同时间使用两种或更多种待施用的不同医药组合物),或通过非固定剂量组合,使用两种或更多种不同给药途径来施用;其中该给药使得个体基本上同时暴露于两种或更多种活性成分及/或治疗。举例而言,当与化学疗法及/或适合靶向疗法组合使用时,本发明的EP2/EP4拮抗剂将可能“同时”使用。

[0135] 当提及给药类型时,“固定剂量组合”在本申请案中意指相关给药类型在于施用包含两种或更多种活性成分的一种单个医药组合物。

[0136] 当参考给药类型时,“分开”在本申请案中意指相关给药类型由在不同时间点进行的两种或更多种活性成分及/或治疗的给药组成;其中应理解,分开给药将引起其中个体同时暴露于两种或更多种活性成分及/或治疗的治疗阶段(例如至少1小时,尤其至少6小时,尤其至少12小时);但分开给药亦可引起其中个体在某一时间段(例如至少12小时,尤其至

少一天)仅暴露于该两种或更多种活性成分及/或治疗中的一者的治疗阶段。分给药尤其是指其中活性成分及/或治疗中的至少一者以与每天(诸如每天一次或两次)给药实质上不同的周期性提供的情形(例如其中例如一天一次或两次提供一种活性成分及/或治疗且例如每隔一天或一周一次或以甚至更长间隔提供另一种活性成分及/或治疗)。举例而言,当与放射疗法组合使用时,本发明的EP2/EP4拮抗剂将可能“分开”使用。

[0137] “在一段时间内”施用在本申请案中意指在不同时间相继施用两种或更多种活性成分及/或治疗。该术语尤其是指其中活性成分及/或治疗之一的整个给药在另一/其他活性成分及/或治疗的给药开始前完成的给药方法。以此方式,可施用活性成分及/或治疗之一继续若干个月,接着施用其他活性成分及/或治疗。

[0138] “在一段时间内”施用亦涵盖其中在初始化学治疗剂(例如诱导化学疗法)及/或放射治疗及/或靶向疗法治疗终止后开始的治疗中将使用式(I)/式(II)的化合物的情形,其中任选地该治疗将与其他/继续化学治疗剂及/或放射治疗及/或靶向疗法治疗组合(例如与巩固化学疗法、加强化学疗法、辅助化学疗法或维持化学疗法或其放射治疗等效物组合);其中此类其他/继续化学治疗及/或放射治疗及/或靶向疗法治疗将在“不以相同周期提供”的意义上同时、分开或在一段时间内。

[0139] 在1)至29)实施例中定义的式(I)/式(II)的化合物亦适用于调节患有肿瘤的个体中的免疫反应的方法,其包含施用有效量的式(I)/式(II)的化合物[其中值得注意的是,该有效量的该给药引起EP2受体或EP4受体或EP2及EP4受体两者的药理学活性阻断];其中该有效量使该个体的肿瘤中的免疫系统再活化;其中尤其该有效量:

- 对抗肿瘤相关巨噬细胞极化成促进肿瘤的M2巨噬细胞;及/或
- 下调肿瘤中累积的免疫抑制细胞(尤其调节T细胞(Tregs)及/或骨髓衍生抑制细胞(MDSC))的活化、扩增及/或效应功能;及/或
- 上调诸如自然杀手细胞、T细胞、树突状细胞及巨噬细胞的免疫细胞中IFN- $\gamma$ 及/或TNF- $\alpha$ 及/或IL-12及/或IL-2表现(诱发肿瘤细胞细胞凋亡及/或限制肿瘤形成);及/或
- 直接或间接对抗细胞毒性T细胞的遏制活化、IL-2反应及扩增(从而减少局部免疫抑制)。

[0140] 如实施例1)至29)中所定义的式(I)/式(II)的化合物亦适用于在患有肿瘤的个体中减缓肿瘤生长及/或减小肿瘤尺寸的方法,其包含施用有效量的式(I)/式(II)的化合物[其中值得注意的是,该有效量的该给药引起EP2受体或EP4受体或EP2及EP4受体两者的药理学活性阻断];其中该有效量下调肿瘤血管生成(尤其通过降低内皮细胞活动性及/或存活率,及/或通过减少VEGF(血管内皮生长因子)的表现);及/或其中该有效量减少肿瘤细胞存活及/或诱导肿瘤细胞凋亡(尤其经由抑制PI3K/AKT及MAPK信号传导)。

[0141] 如实施例1)至29)中所定义的式(I)/式(II)的化合物亦适用于调节患有肿瘤的个体中的免疫反应的方法,其包含施用有效量的式(I)/式(II)的化合物[其中值得注意的是,该有效量的该给药引起EP2受体或EP4受体或EP2及EP4受体两者的药理学活性阻断];其中该有效量再活化该个体的肿瘤中的免疫系统;其中该有效量活化自然杀手细胞及/或细胞毒性T细胞的细胞毒性及细胞激素产生。

[0142] 此外,关于式(II)化合物(无论关于化合物本身、其盐、含有化合物或其盐的组合物或化合物或其盐的用途等)所指示的任何较佳情况及(子)实施例在细节上作必要修改后

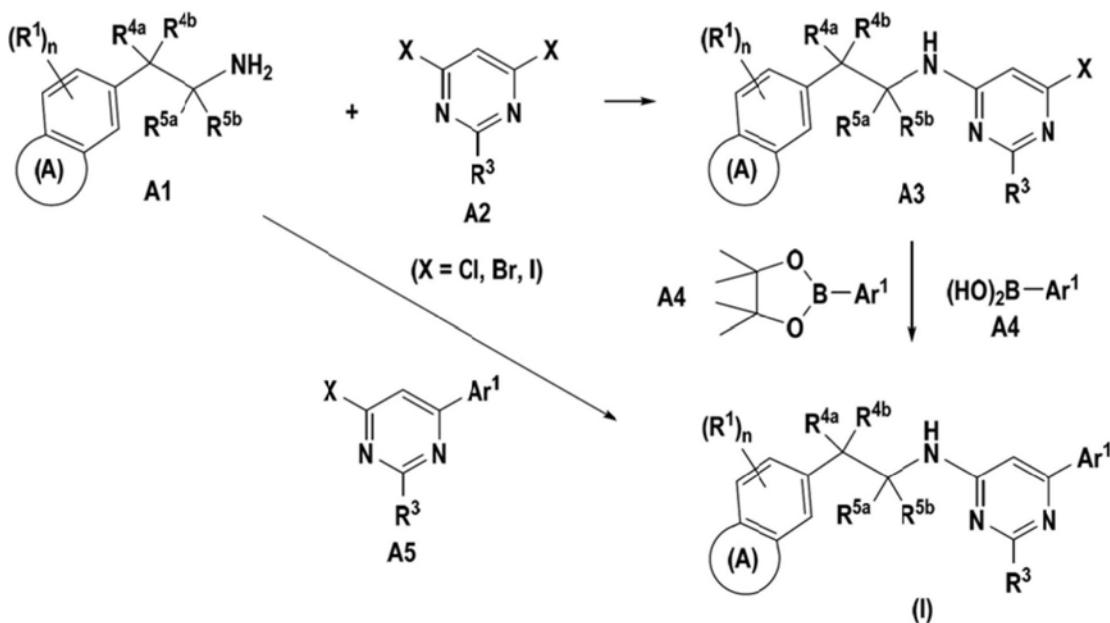
将适用于式(I)化合物。

[0143] 制备式(I)/式(II)的化合物：

可通过熟知文献方法、下文提供的方法、以下实验部分中提供的方法或类似方法制备式(I)/式(II)的化合物。虽然最优反应条件可随所用特定反应物或溶剂而改变,但此类条件可由本领域技术人员通过常规优化程序来决定。在一些情况下,进行以下反应流程及/或反应步骤的次序可变化以促进反应或避免不合需要的反应产物。在以下概述的反应的一般顺序中,通用基团R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>及Ar<sup>1</sup>如关于式(I)/式(II)所定义。本文所用的其他缩写明确定义,或如实验部分中定义。在一些情况下,通用基团R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>及Ar<sup>1</sup>可与以下流程中所展示的装配不兼容且因此将需要使用保护基(PG)。保护基的使用为在此项技术中熟知的(参见例如“Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W.Greene, P.G.M.Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。出于此论述的目的,将假定此类保护基视需要存在于适当位置上。在一些情况下,最终产物可进一步例如通过操作取代基进行改质以得到新的最终产物。此等操作可包括(但不限于)本领域技术人员通常已知的还原、氧化、烷基化、酰化、水解及过渡金属催化的交叉偶合反应。所得化合物亦可以本身已知的方式转化成盐,尤其医药学上可接受的盐。

[0144] 本发明的式(I)/式(II)的化合物可根据以下概述的一般反应序列制备。

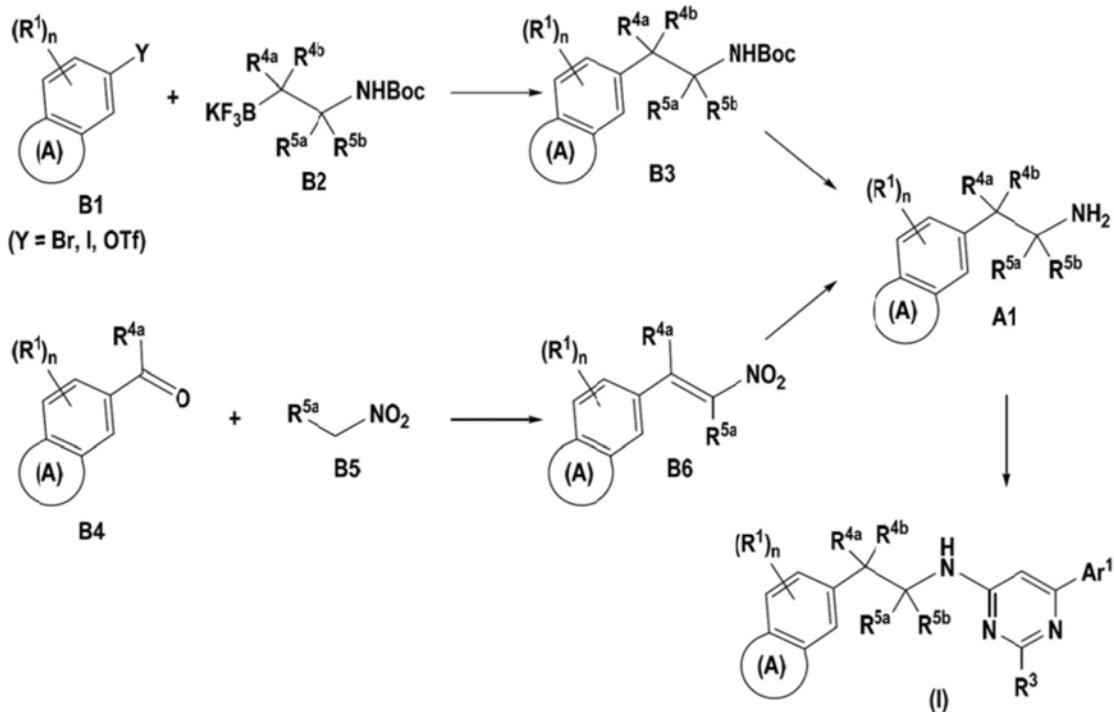
[0145] 实现式(I)/式(II)的化合物的制备的一般合成途径呈现于流程1中。因此,可通过在室温下或在高温下,在诸如异丙醇、丁醇、DMF或THF的溶剂中,在诸如TEA、DIPEA或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的碱存在下,一级胺A1与嘧啶A2(其中X为氯、溴或碘)之间的亲核芳族取代来获得前驱体A3。可经由嘧啶卤化物衍生物A3与硼酸或硼酸酯A4的铃木交叉偶合反应(Suzuki cross-coupling reactions)制备式(I)化合物。典型铃木交叉偶合反应可典型地在高温下,在如乙醇、THF、水或其混合物的溶剂中,在诸如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>或CsF的碱及诸如Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>或Pd(OAc)<sub>2</sub>的催化剂存在下进行。硼酸或硼酸酯A4可自市售来源获得,或通过文献中描述的方法合成,或通过本领域技术人员已知的方法获得。硼酸衍生物可通过宫浦硼基化反应(Miyaura borylation reaction),通过双(频哪醇合(pinacolato))二硼与芳基卤或三氟甲磺酸盐在诸如乙酸钾的碱及诸如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>的催化剂存在下进行交叉偶合来形成。或者,硼酸衍生物可通过通常在低温下使用丁基锂或二异丙酰胺基锂作为碱以及硼酸三异丙酯或异丙氧基硼酸频哪醇(pinacol)酯在诸如二乙醚或THF的溶剂中进行锂化/硼基化顺序来形成。在变化形式中,可经由一级胺A1与经取代的嘧啶卤化物A5(其中X为氯、溴或碘)之间的亲核芳族取代来制备式(I)化合物(流程1)。



[0146] 流程1. 式 (I) 化合物的一般制备方法; 在流程1中, X表示Cl、Br或I。

或者, 式 (I) 化合物可通过使式A1化合物与式A5化合物(其中X表示OH)在诸如六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)-参(二甲基氨基)-𬭸(BOP)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基-氧基)-三吡咯烷基-𬭸(PyBOP)或六氯环三磷氮烯的偶合剂存在下, 在诸如DBU、DIPEA或TEA的碱存在下, 在诸如THF、MeCN或DMF的溶剂中, 在低温下或在室温下或在高温下反应来合成。

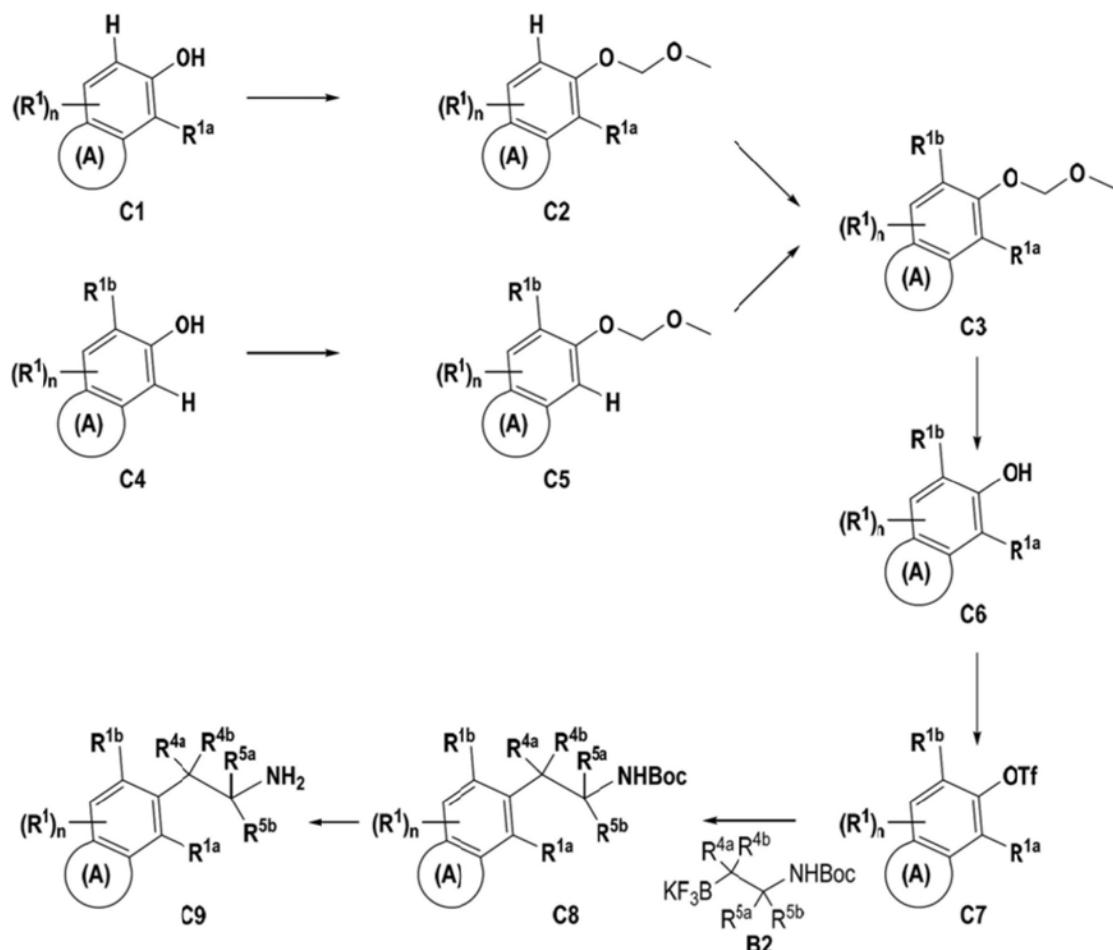
所需一级胺A1的制备方法描述于流程2中。氨基乙基化芳族化合物或杂芳族化合物B3可经由相应的芳族或杂芳族亲电子试剂B1(溴化物、碘化物或三氟甲磺酸盐)与由Boc保护的 $\beta$ -氨基乙基三氟硼酸钾B2的铃木-宫浦交叉偶合反应(Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions)来产生。此类交叉偶合反应可使用所描述的条件进行[Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>或Pd(OAc)<sub>2</sub>与RuPhos的组合作为催化系统, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>作为碱, 在甲苯/H<sub>2</sub>O的混合物中, 在高温下]。相应的一级胺A1可在酸性条件下, 在衍生物B3的Boc去保护之后获得且可用流程1中描述的合成序列转化成式 (I) 化合物。在流程2中呈现的变化形式中, 可以羧基前驱体B4及硝基化合物B5为起始物质, 经由亨利反应(Henry reaction)(丁胺/乙酸/分子筛/90°C)及所产生的硝基烯烃B6的后续还原(铝氢化锂/THF/80°C)制备一级胺A1。



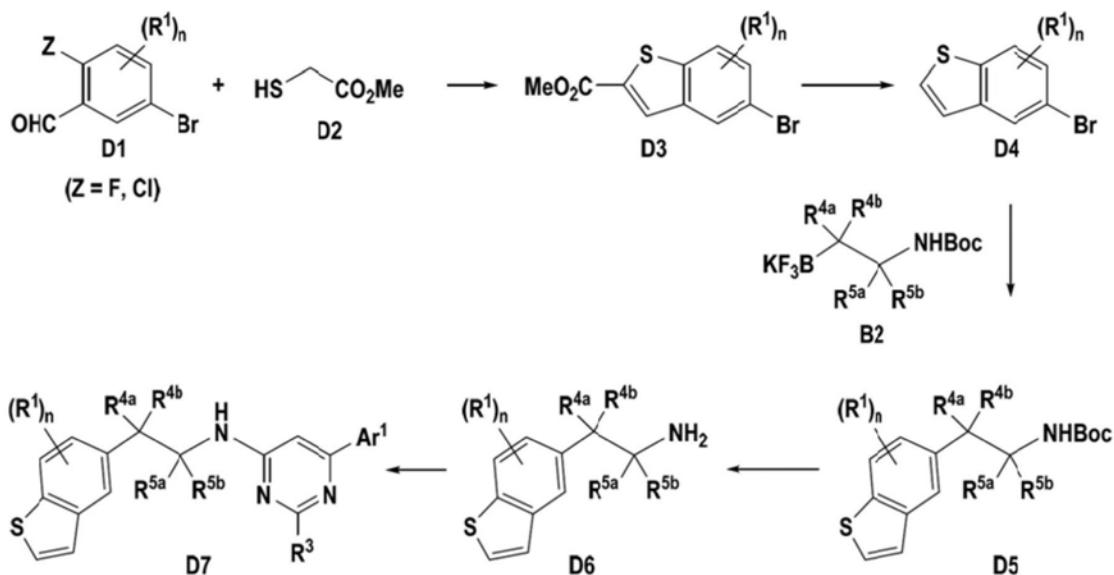
[0147] 流程2. 经取代的 $\beta$ -氨基乙基芳族化合物及杂芳族化合物A1的制备; 在流程2中, Y表示Br、I或OTf。

具有两个邻取代基(R<sup>1a</sup>及R<sup>1b</sup>)的 $\beta$ -氨基乙基芳族化合物/杂芳族化合物C9的特定制备方法描述于流程3中。衍生物C9可通过使用甲氧基甲基(MOM)部分作为邻引位基, 用基于定向金属化作用的方法合成。由MOM保护的衍生物(C2/C5)可由相应的羟基-芳族化合物/杂芳族化合物C1及C4获得(NaH/MeOCH<sub>2</sub>Cl/DMF)且可经由邻锂化(n-BuLi/THF/-78℃)及用适合的亲电子试剂进行后续淬灭来区域选择性地转化成相应衍生物C3。可在温和酸性条件下移除C3中的甲氧基甲基, 得到衍生物C6, 其可转化成相应的三氟甲磺酸盐C7以用于与由Boc保护的 $\beta$ -氨基乙基三氟硼酸钾B2的后续偶合。所得产物C8的Boc去保护可传递相应的一级胺C9, 其可根据流程1中描述的序列转化成式(I)化合物。

可根据流程4中描述的合成途径制备对应于式(I)化合物的经取代的苯并噻吩。邻氟苯甲醛或邻氯苯甲醛D1可通过在碱(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF)存在下用巯基乙酸甲酯D2处理而经历芳族亲核取代且可由后续在高温下的死循环反应来获得苯并噻吩衍生物D3。进行D3中酯官能基的碱性水解, 接着进行所得苯并噻吩-2-甲酸的铜介导的去羧基(CuO/DMF/140℃)可产生衍生物D4。使用由Boc保护的 $\beta$ -氨基乙基三氟硼酸钾B2进行的溴苯并噻吩D4之后续铃木-官浦氨基乙基化可产生衍生物D5, 其可在酸性条件下的Boc去保护之后转化成一级胺D6。最终, 可由流程1中描述的序列获得对应于式(I)化合物的目标产物D7。



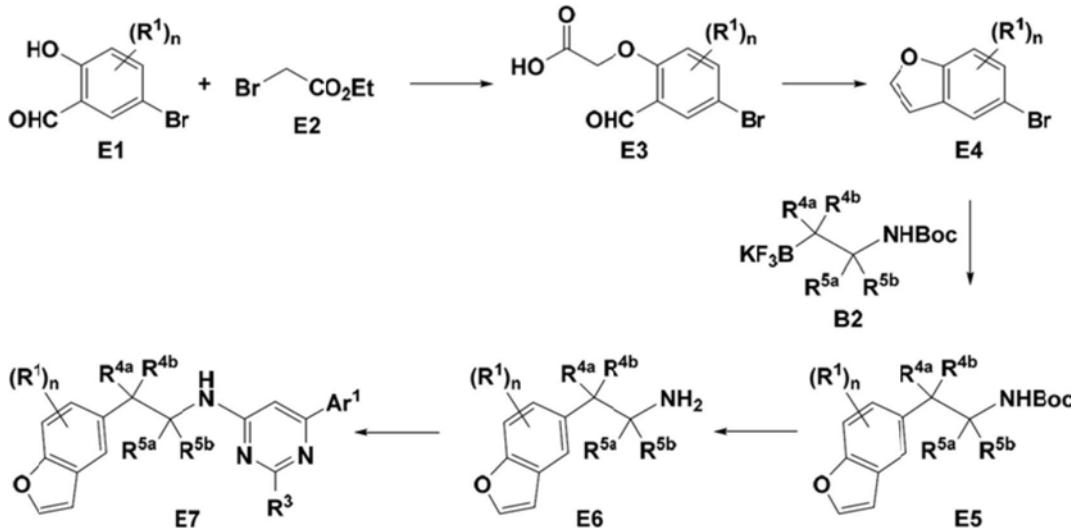
[0148] 流程3. 制备具有邻取代基 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1b}$ 的经取代的 $\beta$ -氨基乙基芳族化合物/杂芳族化合物C9;在流程3中,取代基 $\text{R}^{1a}$ 及 $\text{R}^{1b}$ 是如关于取代基 $\text{R}^1$ 所定义。



[0149] 流程4. 制备对应于式(I)化合物的经取代的苯并噻吩D7;在流程4中,Z表示F或C1。

可根据流程5中展示的合成途径制备对应于式(I)化合物的经取代的苯并呋喃。邻羟基苯甲醛E1可经由用溴乙酸乙酯E2进行的邻烷基化,接着进行酯官能基的皂化来转化成相应的苯氧基乙酸E3。后续所得羧酸E3与乙酸钠在乙酸酐中的加热可产生经取代的苯并呋喃

E4。接着,使用由Boc保护的 $\beta$ -氨基乙基三氟硼酸钾B2进行的溴苯并呋喃E4的铃木-宫浦氨基乙基化可产生衍生物E5,其可在酸性条件下的Boc去保护之后转化成一级胺E6。最终可通过流程1中描述的制备方法,由E6获得对应于式(I)化合物的目标产物E7。



[0150] 流程5. 制备对应于式(I)化合物的经取代的苯并呋喃E7。

提供以下实例以说明本发明。此等实例仅为说明性且不应视为以任何方式限制本发明。

### [0151] 实验部分

#### I. 化学方法

所有温度皆以 $^{\circ}\text{C}$ 陈述。市售起始物质未经进一步纯化即按原样使用。除非另外说明,否则所有反应皆在烘干玻璃器皿中,在氮气气氛下进行。化合物通过硅胶急骤管柱层析或通过制备型HPLC来纯化。描述于本发明中的化合物通过使用下文列举的条件的LC-MS数据(以分钟给定滞留时间 $t_{\text{R}}$ ;获自质谱的分子量以克/摩尔给定)表征。在本发明化合物呈现为构象异构体的混合物的情况下,尤其在其LC-MS谱图中可见,给出最大量构像的滞留时间。在一些情况下,化合物在纯化后以对应铵盐(\*1)或各自甲酸盐(\*2)形式分离;因此标记此类化合物。

#### [0152] 分析型LC-MS设备:

HPLC泵:二元梯度泵,Agilent G4220A或等效物

自动取样器:Gilson LH215(具有Gilson 845z注射器)或等效物

管柱隔室:Dionex TCC-3000RS或等效物

脱气器:Dionex SRD-3200或等效物

补给泵:Dionex HPG-3200SD或等效物

DAD检测器:Agilent G4212A或等效物

MS检测器:单四极质量分析器, Thermo Finnigan MSQPlus或等效物

ELS检测器:Sedere SEDEX 90或等效物

#### [0153] 在酸性条件下进行的LC-MS

方法A:管柱:Zorbax SB-aq ( $3.5\mu\text{m}, 4.6 \times 50\text{mm}$ )。条件:MeCN[洗脱剂A];水+0.04%TFA[洗脱剂B]。梯度:经1.5分钟95% B $\rightarrow$ 5% B(流动速率:4.5mL/min)。检测:UV/Vis+MS。

方法B:管柱:Zorbax RRHD SB-aq (1.8 $\mu$ m, 2.1×50mm)。条件:MeCN[洗脱剂A];水+0.04%TFA[洗脱剂B]。梯度:经2.0分钟95%B→5%B(流动速率:0.8mL/min)。检测:UV/Vis+MS。

方法C:管柱:Waters XBridge C18 (2.5 $\mu$ m, 4.6×30mm)。条件:MeCN[洗脱剂A];水+0.04%TFA[洗脱剂B]。梯度:经1.5分钟95%B→5%B(流动速率:4.5mL/min)。检测:UV/Vis+MS。

方法D:Waters Acquity Binary, 溶剂管理器, MS:Waters SQ检测器, DAD:Acquity UPLC PDA检测器, ELSD:Acquity UPLC ELSD。管柱:ACQUITY UPLC CSH C18 1.7 $\mu$ m, 2.1×50mm, 来自Waters, 在Acquity UPLC管柱管理器中在60℃下恒温。洗脱剂:A:H<sub>2</sub>O+0.05%甲酸;B:MeCN+0.045%甲酸。方法:梯度:经2.0分钟2%B至98%B。流动速率:1.0mL/min。检测:UV 214nm及ELSD, 及MS,  $t_R$ 以分钟给出。

[0154] 在碱性条件下进行的LC-MS

方法E:管柱:Waters BEH C<sub>18</sub> (3.0×50mm, 2.5 $\mu$ m)。洗脱剂:A:水/NH<sub>3</sub>[c(NH<sub>3</sub>)=13mmol/1], B:MeCN, 方法:2分钟内5%B至95%B, 流动速率:1.6ml/min, 检测UV:214nm。

[0155] 制备型HPLC设备:

配备有Gilson LH215的Gilson 333/334HPLC泵、Dionex SRD-3200脱气器、Dionex ISO-3100A补给泵、Dionex DAD-3000DAD检测器、单四极质量分析器MS检测器、Thermo Finnigan MSQ Plus、MRA100-000分流器、Polymer Laboratories PL-ELS1000ELS检测器。

[0156] 在碱性条件下进行的制备型HPLC

管柱:Waters XBridge (10 $\mu$ m, 75×30mm)。条件:MeCN[洗脱剂A];水+0.5%NH<sub>4</sub>OH (25%水溶液)[洗脱剂B];梯度参见表1(流动速率:75mL/min), 视待纯化的化合物的极性来决定洗脱剂A的起始百分比(x)。检测:UV/Vis+MS

[0157] 表1

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
洗脱剂A (%)	x	x	95	95	x	x
洗脱剂B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

[0158] 在酸性条件下进行的制备型HPLC

管柱:Waters Atlantis T3 (10 $\mu$ m, 75×30mm)。条件:MeCN[洗脱剂A];水+0.5%HCO<sub>2</sub>H[洗脱剂B];梯度参见表2(流动速率:75mL/min), 视待纯化的化合物的极性来决定洗脱剂A的起始百分比(x)。检测:UV/Vis+MS

[0159] 表2

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
洗脱剂A (%)	x	x	95	95	x	x
洗脱剂B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

[0160] 缩写(如上文或下文中使用):

AcOH	乙酸
anh.	无水
aq.	水性
atm	气氛

Boc	叔丁氧基羰基
BOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)-参(二甲基氨基)-膦
BuLi	正丁基锂
d	天
DBU	1,8-二氮双环[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DIBAL/DIBAL-H	氢化二异丁基铝
DIPEA	二异丙基-乙胺, 惠尼格氏碱 (Hünig's base)
DMAP	4-二甲氨基吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
EDC	1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺
Et	乙基
Et <sub>2</sub> O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Ex.	实例
FC	硅胶急骤层析
h	小时
HATU	六氟磷酸(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物
hept	庚烷
HCl	盐酸或氯化氢
HOBT	1-羟基苯并三唑
HPLC	高效液相层析
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸
HV	高真空条件
<sup>i</sup> Bu	异丁基
<sup>i</sup> Pr	异丙基
LAH	铝氢化锂
LC-MS	液相层析-质谱
Lit.	文献
M	摩尔/公升
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MgSO <sub>4</sub>	硫酸镁
mL	毫升

min	分钟
MOM	甲氧基甲基
MW	微波
NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氢钠
NaOH	氢氧化钠
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
<sup>n</sup> Pr	正丙基
OAc	乙酸酯
Pd (OAc) <sub>2</sub>	乙酸钯 (II)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	三(二苯亚甲基丙酮)二钯 (0)
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	双(三苯基膦)二氯化钯 (II)
Pd (dppf) Cl <sub>2</sub>	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯 (II)
Pd (dppf) Cl <sub>2</sub> • DCM	[1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯钯 (II) 与二氯甲烷的配合物
Pd (PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	肆(三苯基膦)钯 (0)
Ph	苯基
PPh <sub>3</sub>	三苯基膦
prep.	制备型
PTFE	聚四氟乙烯
PyBOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基-氧基)-三吡咯烷基-膦
rac	外消旋
RM	反应混合物
RT	室温
RuPhos	2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯
s	秒
sat.	饱和(若未以其他方式指示:饱和水溶液)
Selectfluor	1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸)
tBu	叔丁基=叔丁基
TEA	三乙胺
Tf	三氟甲磺酰基
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层层析
TMEDA	N,N,N',N'-四甲基乙二胺
tosyl	对甲苯-磺酰基
t <sub>R</sub>	滞留时间
triflate	三氟甲烷磺酸酯
Xantphos	4,5-双(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并吡喃

[0161] A-制备前驱体及中间物

## A.1. 合成式 (A3) 的嘧啶卤化物衍生物

## A.1.1. 6-氯-N-(2-(3-乙氧基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(3-乙氧基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐(560mg,2.16mmol)于2-丙醇(22mL)中的溶液中添加TEA(1.05mL,7.54mmol)及4,6-二氯嘧啶(398mg,2.67mmol)。在氮气下,使反应混合物回流(90℃)1.5小时且接着使其冷却至室温。添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且接着合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈灰白色固体状的6-氯-N-(2-(3-乙氧基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺(570mg,80%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.99min;[M+H]<sup>+</sup>=328.09。

[0162] A.1.1.1. 2-(3-乙氧基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

向(2-(3-乙氧基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(680mg,2.16mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加含4M HC1的二噁烷(4.30mL,17.20mmol)且在室温下搅拌反应混合物隔夜。接着,在减压下浓缩反应混合物,得到呈淡黄色固体状的2-(3-乙氧基萘-2-基)乙-1-胺(560mg,定量)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.62min;[M+H]<sup>+</sup>=216.16。

[0163] A.1.1.2. (2-(3-乙氧基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使2-溴-3-乙氧基萘(682mg,2.66mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(751mg,2.99mmol)及碳酸铯(2.658g,8.15mmol)于甲苯(15mL)及水(5mL)中的混合物脱气三次。接着添加乙酸钯(II)(30.6mg,0.13mmol)及RuPhos(134mg,0.27mmol)且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温。添加水且用EtOAc萃取反应混合物两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈灰白色固体状的(2-(3-乙氧基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(680mg,81%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.99min;[M+H]<sup>+</sup>=316.19。

[0164] A.1.1.3. 2-溴-3-乙氧基萘

在室温下,用碳酸铯(868mg,2.66mmol)及碘乙烷(0.235mL,2.92mmol)处理3-溴萘-2-醇(600mg,2.66mmol)于无水DMF(14mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物1.25小时。添加水且用Et<sub>2</sub>O萃取混合物三次。接着合并的有机层用水洗涤两次,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈无色固体状的2-溴-3-乙氧基萘(682mg,定量)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.97min;未电离。

[0165] A.1.2. 6-氯-N-(2-(1-甲基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(1-甲基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.94min;[M+H]<sup>+</sup>=298.08。

[0166] A.1.2.1. 2-(1-甲基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.58min;[M+H]<sup>+</sup>=186.21。

[0167] A.1.2.2. (2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

将2-溴-1-甲基萘(1.000g,4.52mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(1.147g,4.56mmol)及碳酸铯(4.421g,13.56mmol)于甲苯(30mL)及水(10mL)中的混合物脱气三次。接着添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(185mg,0.22mmol)且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温。添加水且用EtOAc萃取反应混合物两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈

淡黄色固体状的(2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(933mg,72%)。LC-MS A: $t_R=0.97\text{min}$ ;未电离。

[0168] A.1.3. 6-氯-N-(2-(8-氟萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(8-氟萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.03\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=302.23$ 。

[0169] A.1.3.1. 2-(8-氟萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(8-氟萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.59\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=190.22$ 。

[0170] A.1.3.2. (2-(8-氟萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用三氟甲烷磺酸8-氟萘-2-基酯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.05\text{min}$ ;未电离。

[0171] A.1.3.3. 三氟甲烷磺酸8-氟萘-2-基酯

在室温下,用1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(1.678g,4.65mmol)逐份处理8-氟萘-2-醇(640mg,3.87mmol)及TEA(1.40mL,10.04mmol)于无水DCM(38mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物隔夜。接着在减压下浓缩反应混合物。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈黄色油状的三氟甲烷磺酸8-氟萘-2-基酯(1.33g,定量)。LC-MS B: $t_R=1.09\text{min}$ ;未电离。

[0172] A.1.4. 6-氯-N-(2-(3-甲氧基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(3-甲氧基萘-2-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.94\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=314.08$ 。

[0173] A.1.4.1. 2-(3-甲氧基萘-2-基)乙-1-胺

相继向3-甲氧基-2-萘甲醛(2.00g,10.74mmol)于硝基甲烷(20mL)中的溶液中添加4 Å分子筛(100mg)、丁胺(0.126mL,1.27mmol)及乙酸(0.125mL,2.18mmol)。在氮气下将反应混合物加热至90°C保持30分钟。接着过滤反应混合物且在减压下浓缩滤液。通过FC(庚烷/DCM=1/1)纯化,得到呈黄色固体状的2-甲氧基-3-(2-硝基乙烯基)萘(1.49g,61%)。LC-MS A: $t_R=0.95\text{min}$ ;未电离。

向经冷却(0°C)的2-甲氧基-3-(2-硝基乙烯基)萘(1.49g,6.49mmol)于无水THF(10mL)中的溶液中逐滴添加铝氢化锂溶液(2M于THF中,11.4mL,22.8mmol)。接着在氮气下,在回流下加热(80°C)混合物15分钟。相继用水(0.9mL)、15%NaOH水溶液(0.9mL)及水(2.6mL)处理经冷却(0°C)的反应混合物。接着过滤所得异质混合物且用Et<sub>2</sub>O洗涤经分离的固体。分离滤液的层且用Et<sub>2</sub>O萃取水层。接着,合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈黄色油状的2-(3-甲氧基萘-2-基)乙-1-胺(1.30g,99%)。LC-MS A: $t_R=0.58\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=202.20$ 。

[0174] A.1.5. 6-氯-N-(2-(萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(萘-2-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.91\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=283.93$ 。

[0175] A.1.5.1. 2-(萘-2-基)乙-1-胺

使用2-萘甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.55\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=172.12$ 。

## [0176] A.1.6. 6-氯-N-(2-(3-甲基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(3-甲基萘-2-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.95\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=298.11$ 。

## [0177] A.1.6.1. 2-(3-甲基萘-2-基)乙-1-胺

使用3-甲基-2-萘甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.59\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=186.28$ 。

## [0178] A.1.6.2. 3-甲基-2-萘甲醛

向经冷却(-78°C)的2-溴-3-甲基萘(733mg,3.31mmol)于无水THF(44mL)中的溶液中添加BuLi溶液(1.6M于己烷中,2.10mL,3.36mmol)且在氮气下,在-78°C下再搅拌反应混合物2分钟。接着,向前述混合物中添加无水DMF(363mg,4.97mmol)于无水THF(3mL)中的溶液且在-78°C下继续搅拌45分钟。接着用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)逐滴处理反应混合物且使其升温至室温。接着添加水(40mL)及Et<sub>2</sub>O(100mL)且分离各层。再用Et<sub>2</sub>O萃取水层且合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(庚烷/DCM=1/1)纯化,得到呈无色固体状的3-甲基-2-萘甲醛(0.42g,74%)。LC-MS A: $t_R=0.87\text{min}$ ; 未电离。

## [0179] A.1.7. 6-氯-N-(2-(1-氟萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(1-氟萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.93\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=302.04$ 。

## [0180] A.1.7.1. 2-(1-氟萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(1-氟萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.56\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=190.16$ 。

## [0181] A.1.7.2. (2-(1-氟萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用2-溴-1-氟萘,根据以上A.1.2.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.95\text{min}$ ; 未电离。

## [0182] A.1.8. 6-氯-N-(2-(3-(二氟甲氧基)萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(3-(二氟甲氧基)萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.95\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=350.11$ 。

## [0183] A.1.8.1. 2-(3-(二氟甲氧基)萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(3-(二氟甲氧基)萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.63\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=238.17$ 。

## [0184] A.1.8.2. (2-(3-(二氟甲氧基)萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用2-溴-3-(二氟甲氧基)萘,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.97\text{min}$ ; 未电离。

## [0185] A.1.8.3. 2-溴-3-(二氟甲氧基)萘

向经冷却(0°C)的3-溴萘-2-醇(515mg,2.29mmol)于MeCN(13mL)及水(13mL)中的溶液中添加氢氧化钾(2.56g,45.62mmol)。在室温下搅拌混合物30分钟且接着冷却至-78°C。向经冷却的混合物中一次性添加(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(1.24g,4.57mmol)且接着在室温下继续搅拌隔夜。添加Et<sub>2</sub>O,分离各层且再用Et<sub>2</sub>O萃取水层。合并的有机层相继用1MNaOH水溶液、水及盐水洗涤且接着经无水MgSO<sub>4</sub>,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/7)纯化,得到呈淡黄色油状的2-溴-3-(二氟甲氧基)萘(432mg,69%)。LC-MS A:

$t_R=0.95\text{min}$ ; 未电离。

[0186] A.1.9. 6-氯-N-(2-(3-氯萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(3-氯萘-2-基)乙-1-胺, 根据以上A.1.1. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R=0.96\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=317.99$ 。

[0187] A.1.9.1. 2-(3-氯萘-2-基)乙-1-胺

使用3-氯-2-萘甲醛, 根据以上A.1.4.1. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R=0.60\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=206.27$ 。

[0188] A.1.9.2. 3-氯-2-萘甲醛

向经冷却(0°C)的氯铬酸吡啶(906mg, 4.20mmol)于DCM(10mL)中的悬浮液中添加(3-氯萘-2-基)甲醇(540mg, 2.80mmol)于DCM(25mL)中的溶液。在0°C下, 在氮气下再搅拌所得黑色悬浮液15分钟且接着在室温下搅拌隔夜。接着, 经硅藻土过滤反应混合物且在减压下浓缩滤液。通过FC(DCM)纯化, 得到呈淡黄色固体状的3-氯-2-萘甲醛(504mg, 94%)。LC-MS A:  $t_R=0.89\text{min}$ ; 未电离。

[0189] A.1.9.3. (3-氯萘-2-基)甲醇

向经冷却(-78°C)的3-氯-2-萘甲酸甲酯(660mg, 2.99mmol)于无水甲苯(20mL)中的溶液中逐滴添加DIBAL-H溶液(1M于甲苯中, 9.0mL, 9.0mmol)。在氮气下, 在-78°C下再搅拌混合物15分钟且接着使其升温至0°C。在0°C下继续搅拌30分钟且相继用水(8mL)及1N NaOH水溶液(16mL)处理经冷却的反应混合物。接着使混合物升温至室温, 添加EtOAc且分离各层。用EtOAc萃取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈淡粉红色固体状的(3-氯萘-2-基)甲醇(540mg, 94%)。LC-MS A:  $t_R=0.79\text{min}$ ; 未电离。

[0190] A.1.9.4. 3-氯-2-萘甲酸甲酯

在室温下, 向3-氯-2-萘甲酸(770mg, 3.18mmol)于无水DMF(18mL)中的溶液中添加碳酸铯(1.457g, 4.47mmol)及碘甲烷(0.469mL, 7.46mmol)且在氮气下, 在室温下搅拌反应混合物30分钟。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化, 得到呈橙色固体状的3-氯-2-萘甲酸甲酯(660mg, 94%)。LC-MS A:  $t_R=0.90\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=221.20$ 。

[0191] A.1.9.5. 3-氯-2-萘甲酸

向经冷却(0°C)的3-氨基-2-萘甲酸(700mg, 3.18mmol)于MeCN(16mL)、水(8mL)及12M HCl水溶液(2.15mL)中的溶液中逐滴添加亚硝酸钠(241mg, 3.50mmol)于水(2.5mL)中的溶液。在0°C下再搅拌反应混合物1小时且接着向经冷却的混合物中逐滴添加氯化铜(I)(1.888g, 19.10mmol)于2M HCl水溶液(5mL)中的溶液。在0°C下继续搅拌10分钟且接着将混合物加热至50°C保持45分钟。接着, 使所得反应混合物冷却至室温且倒至冰/水上。用EtOAc萃取混合物三次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈棕色固体状的3-氯-2-萘甲酸(770mg, 定量)。LC-MS A:  $t_R=0.77\text{min}$ ; 未电离。

[0192] A.1.10. 6-氯-N-(2-(3-异丙氧基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(3-异丙氧基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐, 根据以上A.1.1. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R=1.01\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=342.16$ 。

[0193] A.1.10.1. 2-(3-异丙氧基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(3-异丙氧基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.68\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 230.20$ 。

[0194] A.1.10.2. (2-(3-异丙氧基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用2-溴-3-异丙氧基萘,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 1.02\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 330.19$ 。

[0195] A.1.10.3. 2-溴-3-异丙氧基萘

在室温下,向3-溴萘-2-醇(600mg,2.66mmol)于无水DMF(14mL)中的溶液中添加碳酸铯(954mg,2.93mmol)及2-碘丙烷(0.292mL,2.93mmol)且将反应混合物加热至60℃保持6小时。使反应混合物冷却至室温,添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈橙色油状的2-溴-3-异丙氧基萘(749mg,定量)。LC-MS A:  $t_R = 1.00\text{min}$ ; 未电离。

[0196] A.1.11. 6-氯-N-(2-(3-(甲基氨基)萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用3-(2-氨基乙基)-N-甲基萘-2-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.94\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313.18$ 。

[0197] A.1.11.1. 3-(2-氨基乙基)-N-甲基萘-2-胺盐酸盐

使用(2-(3-(甲基氨基)萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.58\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 201.17$ 。

[0198] A.1.11.2. (2-(3-(甲基氨基)萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用3-碘基-N-甲基萘-2-胺,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.97\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301.22$ 。

[0199] A.1.11.3. 3-碘基-N-甲基萘-2-胺

在室温下,向3-碘基萘-2-胺(800mg,2.97mmol)于无水DMF(4mL)中的溶液中添加碳酸钾(616mg,4.46mmol)及碘甲烷(0.374mL,5.95mmol)且在室温下搅拌反应混合物5.5小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈黄色油状的3-碘基-N-甲基萘-2-胺。LC-MS B:  $t_R = 1.04\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284.05$ 。

[0200] A.1.12. 6-氯-N-(2-(1-氯萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(1-氯萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.96\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317.99$ 。

[0201] A.1.12.1. 2-(1-氯萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

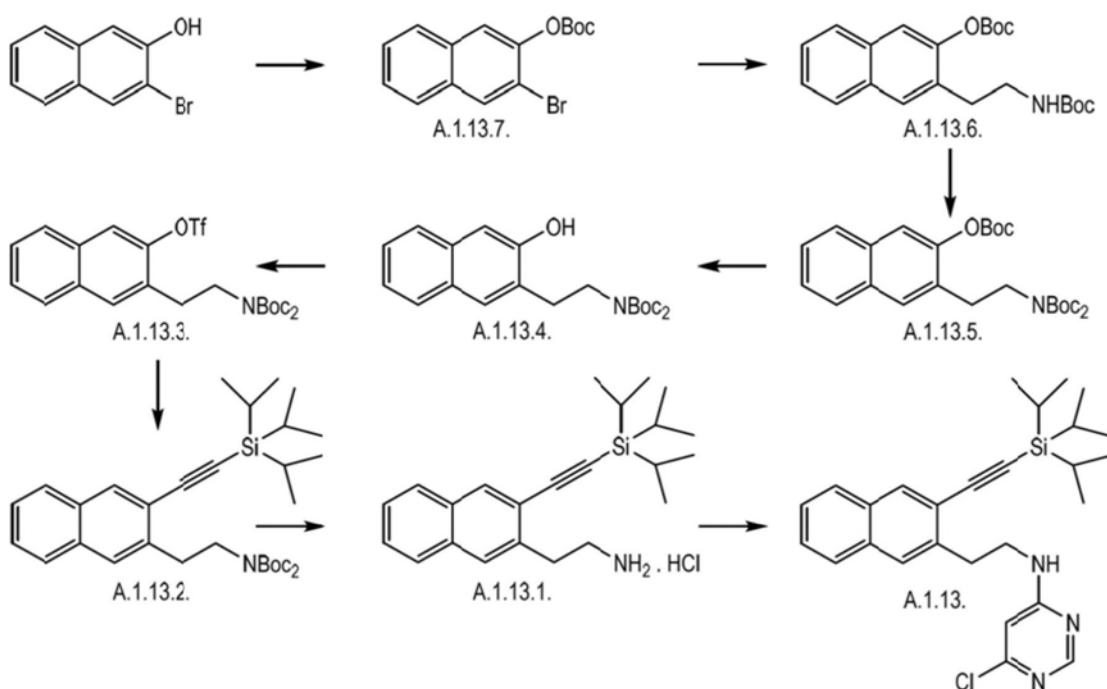
使用(2-(1-氯萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.59\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206.13$ 。

[0202] A.1.12.2. (2-(1-氯萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用2-溴-1-氯萘,根据以上A.1.2.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.98\text{min}$ ; 未电离。

[0203] A.1.13.6-氯-N-(2-(3-((三异丙基硅烷基)乙炔基)萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(3-((三异丙基硅烷基)乙炔基)萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 1.20\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464.16$ 。



[0204] A.1.13.1. 2-(3-((三异丙基硅烷基)乙炔基)萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用中间物A.1.13.2.,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.90\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352.17$ 。

[0205] A.1.13.2. 制备中间物A.1.13.2.

向中间物A.1.13.3. (412mg, 0.79mmol) 于TEA (7mL) 中的溶液中相继添加碘化铜 (I) (21mg, 0.11mmol) 及  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (28mg, 0.039mmol)。接着, 混合物用氮气脱气且添加(三异丙基硅烷基)乙炔 (0.356mL, 1.59mmol)。在氮气下, 将反应混合物加热至50°C隔夜。接着, 经硅藻土过滤反应混合物且在减压下浓缩滤液。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化, 得到呈棕色油状物的中间物A.1.13.2. (361mg, 83%)。LC-MS A:  $t_R = 1.27\text{min}$ ; 未电离。

[0206] A.1.13.3. 制备中间物A.1.13.3.

在室温下, 用1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (617mg, 1.71mmol) 逐份处理中间物A.1.13.4. (390mg, 1.01mmol) 及TEA (0.365mL, 2.62mmol) 于无水DCM (10mL) 中的溶液且在氮气下, 在室温下搅拌反应混合物隔夜。接着在减压下浓缩反应混合物。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=9/1)纯化, 得到呈无色固体状的中间物A.1.13.3. (411mg, 79%)。LC-MS A:  $t_R = 1.12\text{min}$ ; 未电离。

[0207] A.1.13.4. 制备中间物A.1.13.4.

在室温下, 用2.8M NaOH水溶液 (3.85mL, 10.78mmol) 处理中间物A.1.13.5. (528mg, 1.08mmol) 于MeOH (11mL) 中的悬浮液且将反应混合物加热至55°C保持20分钟。接着, 使反应混合物冷却至室温且在减压下移除MeOH。添加饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液, 分离各层且用DCM萃取水层三次。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈灰白色固体状的中间物A.1.13.4. (390mg, 93%)。LC-MS A:  $t_R = 0.99\text{min}$ ; 未电离。

[0208] A.1.13.5. 制备中间物A.1.13.5.

在室温下, 用二碳酸二-叔丁酯 (337mg, 1.53mmol) 及4-(二甲基氨基)吡啶 (14mg, 0.11mmol) 处理中间物A.1.13.6. (456mg, 1.18mmol) 于MeCN (12mL) 中的溶液且将反应混合

物加热至60℃保持1.5小时。接着,进行第二次添加二碳酸二-叔丁酯(128mg,0.58mmol)且在60℃下继续加热30分钟。使反应混合物冷却至室温,添加饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液且分离各层。用EtOAc萃取水层三次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色油状的中间物A.1.13.5.(528mg,92%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=1.11min;未电离。

[0209] A.1.13.6. (2-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

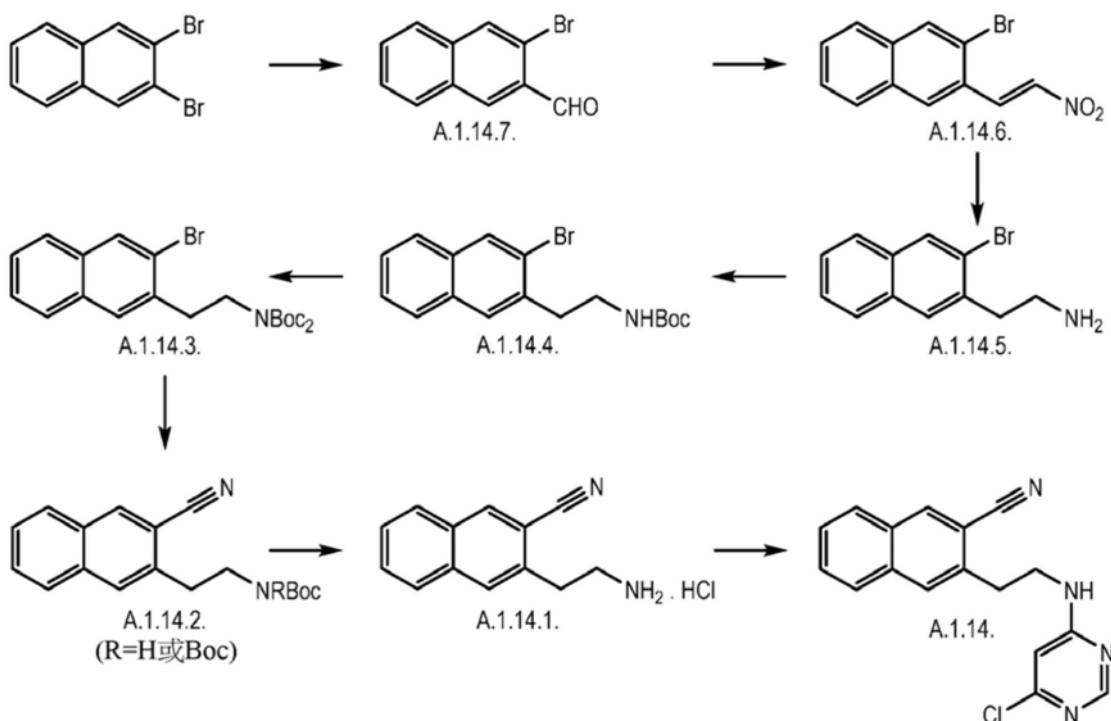
使用碳酸3-溴萘-2-基酯叔丁酯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:t<sub>R</sub>=1.01min;[M+H]<sup>+</sup>=388.30。

[0210] A.1.13.7. 碳酸3-溴萘-2-基酯叔丁酯

在室温下,用二碳酸二-叔丁酯(521mg,2.37mmol)及4-(二甲基氨基)吡啶(22mg,0.18mmol)处理3-溴萘-2-醇(410mg,1.82mmol)于MeCN(18mL)中的溶液。接着,将反应混合物加热至50℃保持45分钟。使反应混合物冷却至室温,添加饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液且分离各层。用EtOAc萃取水层三次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色固体状的碳酸3-溴萘-2-基酯叔丁酯(643mg,定量)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=1.00min;未电离。

[0211] A.1.14. 3-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2-萘甲腈

使用3-(2-氨基乙基)-2-萘甲腈盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.89min;[M+H]<sup>+</sup>=309.06。



[0212] A.1.14.1. 3-(2-氨基乙基)-2-萘甲腈盐酸盐

使用中间物A.1.14.2.(其中R=H,Boc),根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.56min;[M+H]<sup>+</sup>=197.22。

[0213] A.1.14.2. 制备中间物A.1.14.2.

向中间物A.1.14.3.(500mg,1.11mmol)于无水DMF(6mL)中的溶液中相继添加氯化锌(160mg,1.33mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(52mg,0.055mmol)、氧杂蒽膦(66mg,0.11mmol)及TMEDA(33μL)。

L, 0.22mmol)。将反应混合物加热至140℃保持20分钟。使反应混合物冷却至室温且接着经硅藻土过滤。添加水及Et<sub>2</sub>O, 分离各层且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=85/15)纯化, 得到呈淡黄色固体状的中间物A.1.14.2. (R=Boc) (211mg, 48%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=1.05min; 未电离。亦分离呈无色固体状的中间物A.1.14.2. (R=H) (81mg)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.92min; 未电离。

[0214] A.1.14.3. 制备中间物A.1.14.3.

在室温下, 用二碳酸二-叔丁酯(1.24g, 5.64mmol)及4-(二甲基氨基)吡啶(54mg, 0.43mmol)处理(2-(3-溴萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.52g, 4.34mmol)于MeCN(20mL)中的溶液。接着将反应混合物加热至50℃保持15小时。使反应混合物冷却至室温, 添加饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液且分离各层。用EtOAc萃取水层三次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化, 得到呈橙色油状的中间物A.1.14.3. (1.64g, 84%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=1.11min; 未电离。

[0215] A.1.14.4. (2-(3-溴萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用二碳酸二-叔丁酯(1.94g, 8.89mmol)于DCM(10mL)中的溶液处理经冷却(0℃)的2-(3-溴萘-2-基)乙-1-胺(1.85g, 7.41mmol)及DIPEA(2.54mL, 14.80mmol)于DCM(25mL)中的溶液。在0℃下再搅拌反应混合物15分钟且接着在室温下搅拌15小时。添加水且分离各层。接着, 有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/2)纯化, 得到呈橙色固体状的(2-(3-溴萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.72g, 66%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.99min; 未电离。

[0216] A.1.14.5. 2-(3-溴萘-2-基)乙-1-胺

向经冷却(-10℃)的LAH溶液(2M于THF中, 17.20mL, 34.40mmol)中逐滴添加95%H<sub>2</sub>S<sub>0</sub>4(0.47mL)且在-10℃下搅拌混合物20分钟。接着逐滴添加2-溴-3-(2-硝基乙烯基)萘(2.14g, 7.69mmol)于无水THF(25mL)中的溶液且在-10℃下继续搅拌25分钟且接着在室温下搅拌30分钟。使反应混合物冷却至0℃且相继用2-丙醇(17mL)及2.8M NaOH水溶液(3.4mL)处理。接着过滤所得悬浮液且在减压下浓缩滤液, 得到呈棕色胶状的2-(3-溴萘-2-基)乙-1-胺(1.73g, 90%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.61min; [M+H]<sup>+</sup>=250.11。

[0217] A.1.14.6. 2-溴-3-(2-硝基乙烯基)萘

向3-溴-2-萘甲醛(1.95g, 6.91mmol)于硝基甲烷(14mL)中的溶液中相继添加4 Å分子筛(266mg)、丁胺(81μL, 0.81mmol)及乙酸(80μL, 1.41mmol)。将反应混合物加热至90℃保持20分钟。接着过滤反应混合物且在减压下浓缩滤液, 得到呈黄色固体状的2-溴-3-(2-硝基乙烯基)萘(2.14g, 定量)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.98min; 未电离。

[0218] A.1.14.7. 3-溴-2-萘甲醛

向经冷却(-20℃)的2,3-二溴萘(3.12g, 10.70mmol)于无水THF(45mL)中的溶液中逐滴添加氯化氯化异丙基镁配合物(1.3M于THF中, 12.40mL, 16.12mmol)的溶液且在氮气下, 在-20℃下再搅拌反应混合物30分钟。接着逐滴添加无水DMF(4.12mL, 53.57mmol)且在-20℃下继续搅拌30分钟。相继用水(35mL)及12M HCl水溶液(4.7mL)处理反应混合物且使其升温至室温。添加Et<sub>2</sub>O, 分离各层且水层再用Et<sub>2</sub>O萃取两次。接着, 合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=9/1)纯化, 得到呈淡黄色固体状的3-溴-2-萘甲醛(1.50g, 60%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.90min; 未电离。

[0219] A.1.15. 6-氯-N-(2-(1-((三异丙基硅烷基)乙炔基)萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(1-((三异丙基硅烷基)乙炔基)萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=1.21\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=464.16$ 。

[0220] A.1.15.1. 2-(1-((三异丙基硅烷基)乙炔基)萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(1-((三异丙基硅烷基)乙炔基)萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.88\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=352.16$ 。

[0221] A.1.15.2. (2-(1-((三异丙基硅烷基)乙炔基)萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用(2-(1-碘基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.13.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=1.20\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=452.23$ 。

[0222] A.1.15.3. (2-(1-碘基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

在室温下,向(2-(1-溴萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.43mmol)及反-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(22 $\mu\text{L}$ ,0.14mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物中添加碘化铜(I)(14mg,0.07mmol)及碘化钠(432mg,2.86mmol)。使反应混合物回流(110°C)3天。接着,使反应混合物冷却至室温,添加水及DCM且分离各层。水层用DCM萃取两次且合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈黄色固体状的(2-(1-碘基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(330mg,58%)。LC-MS A: $t_R=1.00\text{min}$ ;未电离。

[0223] A.1.15.4. (2-(1-溴萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用2-(1-溴萘-2-基)乙-1-胺,根据以上A.1.14.4.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.99\text{min}$ ;未电离。

[0224] A.1.15.5. 2-(1-溴萘-2-基)乙-1-胺

使用1-溴-2-(2-硝基乙烯基)萘,根据以上A.1.14.5.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.60\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=250.14$ 。

[0225] A.1.15.6. 1-溴-2-(2-硝基乙烯基)萘

使用1-溴-2-萘甲醛,根据以上A.1.14.6.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.98\text{min}$ ;未电离。

[0226] A.1.16. 2-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-1-萘甲腈

使用2-(2-氨基乙基)-1-萘甲腈盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=309.06$ 。

[0227] A.1.16.1. 2-(2-氨基乙基)-1-萘甲腈盐酸盐

使用(2-(1-氰基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.56\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=197.20$ 。

[0228] A.1.16.2. (2-(1-氰基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用(2-(1-溴萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(A.1.15.4.中描述的制剂),根据以上A.1.14.2.中描述的程序合成标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.92\text{min}$ ;未电离。

[0229] A.1.17. N-(2-(1-氨基萘-2-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(2-氨基乙基)萘-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.81\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=299.08$ 。

[0230] A.1.17.1. 2-(2-氨基乙基)萘-1-胺盐酸盐

使用(2-(1-氨基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.49\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=187.29$ 。

[0231] A.1.17.2. (2-(1-氨基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用2-溴萘-1-胺,根据以上A.1.1.2.中描述的程序合成标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.84\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=287.18$ 。

[0232] A.1.18. 6-氯-N-(2-(1-乙烯基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(1-乙烯基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.97\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=310.09$ 。

[0233] A.1.18.1. 2-(1-乙烯基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(1-乙烯基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.62\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=198.22$ 。

[0234] A.1.18.2. (2-(1-乙烯基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气使(2-(1-溴萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(800mg, 2.28mmol; A.1.15.4.中描述的制剂)、2,4,6-三乙烯基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷吡啶复合物(289mg, 1.14mmol)及2M  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 水溶液(2.28mL, 4.56mmol)于二噁烷(22mL)中的悬浮液脱气。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (135mg, 0.11mmol)且混合物再用氮气脱气。接着在氮气下将反应混合物加热至90°C隔夜。使反应混合物冷却至室温,用DCM稀释且添加饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液。分离各层且用DCM萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/ $\text{EtOAc}=4/1$ )纯化,得到呈黄色油状的(2-(1-乙烯基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(582mg, 86%)。LC-MS A: $t_R=0.99\text{min}$ ; 未电离。

[0235] A.1.19. 6-氯-N-(2-(3-甲氧基-1-甲基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(3-甲氧基-1-甲基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.09\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=328.17$ 。

[0236] A.1.19.1. 2-(3-甲氧基-1-甲基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(3-甲氧基-1-甲基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.65\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=216.30$ 。

[0237] A.1.19.2. (2-(3-甲氧基-1-甲基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用三氟甲烷磺酸3-甲氧基-1-甲基萘-2-基酯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.10\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=316.26$ 。

[0238] A.1.19.3. 三氟甲烷磺酸3-甲氧基-1-甲基萘-2-基酯

在室温下,用1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(2.587g, 7.24mmol)逐份处理3-甲氧基-1-甲基萘-2-醇(802mg, 4.26mmol)及TEA(1.54mL, 11.10mmol)于无水DCM(42mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物隔夜。接着在减压下浓缩反应混合物。通过FC(自庚烷至庚烷/ $\text{EtOAc}=1/1$ )纯化,得到呈无色油状的三氟甲烷磺酸3-甲氧基-1-甲基萘-2-基酯(1.09g, 80%)。LC-MS B: $t_R=1.13\text{min}$ ; 未电离。

[0239] A.1.19.4. 3-甲氧基-1-甲基萘-2-醇

用12M  $\text{HCl}$ 水溶液(0.80mL; 9.60mmol)处理3-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)-1-甲基萘(1.127g, 4.85mmol)于 $\text{MeOH}$ (9mL)及DCM(9mL)中的混合物且在室温下搅拌所得悬浮液隔夜。添加水及DCM且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,

过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/7)纯化,得到呈无色固体状的3-甲氧基-1-甲基萘-2-醇(802mg,88%)。LC-MS B:  $t_R=0.91\text{min}$ ;未电离。

[0240] A.1.19.5. 3-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)-1-甲基萘

用氮气使1-溴-3-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)萘(1.50g,5.05mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.984g,15.10mmol)于DMF(20mL)中的混合物脱气。接着添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(583mg,0.50mmol)及2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(659mg,5.25mmol)且混合物再用氮气脱气。接着在氮气下将反应混合物加热至90℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且用Et<sub>2</sub>O及水稀释。分离各层且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈无色油状的3-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)-1-甲基萘(950mg,81%)。LC-MS B:  $t_R=0.99\text{min}$ ; [M+H]<sup>+</sup>=233.31。

[0241] A.1.19.6. 1-溴-3-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)萘

用氢化钠(于矿物油中的60%分散液,540mg,13.50mmol)逐份处理经冷却(0℃)的1-溴-3-甲氧基萘-2-醇(3.00g,11.30mmol)于无水DMF(50mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌混合物15分钟。接着向所得经冷却(0℃)的混合物中添加氯甲基甲醚(1.71mL,22.50mmol)且继续在室温下搅拌1.5小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。有机层相继用水及盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色油状的1-溴-3-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)萘(3.29g,98%)。LC-MS B:  $t_R=1.03\text{min}$ ;未电离。

[0242] A.1.20. 6-氯-N-(2-(1-氟-3-甲氧基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(1-氟-3-甲氧基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=1.07\text{min}$ ; [M+H]<sup>+</sup>=332.16。

[0243] A.1.20.1. 2-(1-氟-3-甲氧基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(1-氟-3-甲氧基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.64\text{min}$ ; [M+H]<sup>+</sup>=220.28。

[0244] A.1.20.2. (2-(1-氟-3-甲氧基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用三氟甲烷磺酸1-氟-3-甲氧基萘-2-基酯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=1.09\text{min}$ ; [M+H]<sup>+</sup>=320.18。

[0245] A.1.20.3. 三氟甲烷磺酸1-氟-3-甲氧基萘-2-基酯

在室温下,用1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(1.667g,4.62mmol)逐份处理1-氟-3-甲氧基萘-2-醇(740mg,3.85mmol)及TEA(1.40mL,10.00mmol)于无水DCM(38mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物隔夜。接着在减压下浓缩反应混合物。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色油状的三氟甲烷磺酸1-氟-3-甲氧基萘-2-基酯(1.02g,82%)。LC-MS B:  $t_R=1.13\text{min}$ ;未电离。

[0246] A.1.20.4. 1-氟-3-甲氧基萘-2-醇

使用1-氟-3-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)萘,根据以上A.1.19.4.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.84\text{min}$ ;未电离。

[0247] A.1.20.5. 1-氟-3-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)萘

向经冷却(-78℃)的1-溴-3-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)萘(1.78g,5.99mmol)于无水Et<sub>2</sub>O(60mL)中的溶液中逐滴添加BuLi溶液(1.6M于己烷中,11.30mL,18.08mmol)且使反应

混合物升温至0℃且接着在氮气下,在0℃下再搅拌1小时。向前述混合物中逐滴添加N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺(5.842g,18.00mmol)于无水THF(60mL)中的溶液且接着在室温下继续搅拌1小时。接着,用水逐滴处理经冷却(0℃)的反应混合物且使其升温至室温。添加EtOAc且分离各层。用EtOAc萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色固体状的1-氟-3-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)萘(1.23g,87%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.96min;[M+H]<sup>+</sup>=237.11。

[0248] A.1.20.6. 1-溴-3-甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)萘

使用1-溴-3-甲氧基萘-2-醇,根据以上A.1.19.6.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.03min;未电离。

[0249] A.1.21. 3-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-甲基-2-萘甲腈

使用3-(2-氨基乙基)-4-甲基-2-萘甲腈盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.03min;[M+H]<sup>+</sup>=323.12。

[0250] A.1.21.1. 3-(2-氨基乙基)-4-甲基-2-萘甲腈盐酸盐

使用(2-(3-氰基-1-甲基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.61min;[M+H]<sup>+</sup>=211.28。

[0251] A.1.21.2. (2-(3-氰基-1-甲基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用三氟甲烷磺酸3-氰基-1-甲基萘-2-基酯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.06min;[M+H]<sup>+</sup>=311.28。

[0252] A.1.21.3. 三氟甲烷磺酸3-氰基-1-甲基萘-2-基酯

使用3-羟基-4-甲基-2-萘甲腈,根据以上A.1.20.3.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.10min;未电离。

[0253] A.1.21.4. 3-羟基-4-甲基-2-萘甲腈

向3-溴-1-甲基萘-2-醇(2.28g,9.62mmol)于无水DMF(60mL)中的溶液中相继添加氯化锌(1.383g,11.50mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(454mg,0.48mmol)、氧杂蒽膦(574mg,0.96mmol)及TMEDA(291μL,1.92mmol)。将反应混合物加热至140℃保持20分钟。使反应混合物冷却至室温且接着经硅藻土过滤。添加水及Et<sub>2</sub>O,分离各层且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色固体状的3-羟基-4-甲基-2-萘甲腈(1.54g,87%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.87min;未电离。

[0254] A.1.21.5. 3-溴-2-(甲氧基甲氧基)-1-甲基萘

向经冷却(0℃)的2-(甲氧基甲氧基)-1-甲基萘(3.06g,15.10mmol)于无水Et<sub>2</sub>O(168mL)中的溶液中逐滴添加BuLi溶液(1.6M于己烷中,18.90mL,30.24mmol)且使反应混合物升温至室温且接着在氮气下,在室温下再搅拌2小时。向前述混合物中逐滴添加市售1,2-二溴乙烷(5.27mL,60.50mmol)且接着在室温下继续搅拌1.5小时。接着用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液逐滴处理经冷却(0℃)的反应混合物且使其升温至室温。添加EtOAc且分离各层。用EtOAc萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状的3-溴-2-(甲氧基甲氧基)-1-甲基萘(3.36g,79%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.05min;[M+H]<sup>+</sup>=281.03。

[0255] A.1.21.6. 2-(甲氧基甲氧基)-1-甲基萘

使用1-甲基萘-2-醇,根据以上A.1.19.6.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.99\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=203.18$ 。

[0256] A.1.22. 3-((2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-氟-2-萘甲腈

使用3-(2-氨基乙基)-4-氟-2-萘甲腈盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.99\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=327.09$ 。

[0257] A.1.22.1. 3-(2-氨基乙基)-4-氟-2-萘甲腈盐酸盐

使用(2-(3-氰基-1-氟萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.58\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=215.27$ 。

[0258] A.1.22.2. (2-(3-氰基-1-氟萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用三氟甲烷磺酸3-氰基-1-氟萘-2-基酯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.04\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=315.22$ 。

[0259] A.1.22.3. 三氟甲烷磺酸3-氰基-1-氟萘-2-基酯

使用4-氟-3-羟基-2-萘甲腈,根据以上A.1.19.3.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.09\text{min}$ ; 未电离。

[0260] A.1.22.4. 4-氟-3-羟基-2-萘甲腈

向4-氟-3-(甲氧基甲氧基)-2-萘甲醛(1.15g, 4.91mmol)于无水吡啶(1.66mL, 20.50mmol)中的溶液中添加羟基胺盐酸盐(383mg, 5.45mmol)且在室温下搅拌混合物1小时。将反应混合物加热至80°C且接着逐滴添加乙酸酐(0.89mL, 9.42mmol)。在添加完成后, 将混合物加热至100°C保持20分钟。接着使反应混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释且相继用1M HCl水溶液及饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化, 得到呈淡黄色固体状的4-氟-3-羟基-2-萘甲腈(630mg, 69%)。LC-MS B: $t_R=0.84\text{min}$ ; 未电离。

[0261] A.1.22.5. 4-氟-3-(甲氧基甲氧基)-2-萘甲醛

向经冷却(-78°C)的1-氟-2-(甲氧基甲氧基)萘(2.533g, 12.30mmol)于无水THF(100mL)中的溶液中逐滴添加BuLi溶液(1.6M于己烷中, 19.20mL, 30.72mmol)且在氮气下, 在-78°C下再搅拌反应混合物1小时。接着, 向前述混合物中逐滴添加无水DMF(1.90mL, 24.60mmol)且在-78°C下继续搅拌15分钟。接着用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液逐滴处理经冷却的反应混合物且使其升温至室温。添加EtOAc, 分离各层且用EtOAc萃取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈黄色油状的4-氟-3-(甲氧基甲氧基)-2-萘甲醛(2.90g, 定量)。LC-MS B: $t_R=0.95\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=235.27$ 。

[0262] A.1.22.6. 1-氟-2-(甲氧基甲氧基)萘

使用1-氟萘-2-醇,根据以上A.1.19.6.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.97\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=207.25$ 。

[0263] A.1.23. 6-氯-N-(2-(1,3-二氟萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(1,3-二氟萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.06\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=320.13$ 。

[0264] A.1.23.1. 2-(1,3-二氟萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(1,3-二氟萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.60\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=208.26$ 。

## [0265] A.1.23.2. (2-(1,3-二氟萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用三氟甲烷磺酸1,3-二氟萘-2-基酯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=1.08\text{min}$ ; 未电离。

## [0266] A.1.23.3. 三氟甲烷磺酸1,3-二氟萘-2-基酯

使用1,3-二氟萘-2-醇,根据以上A.1.20.3.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=1.12\text{min}$ ; 未电离。

## [0267] A.1.23.4. 1,3-二氟萘-2-醇

使用1,3-二氟-2-(甲氧基甲氧基)萘,根据以上A.1.19.4.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.85\text{min}$ ; 未电离。

## [0268] A.1.23.5. 1,3-二氟-2-(甲氧基甲氧基)萘

向经冷却(-78°C)的1-氟-2-(甲氧基甲氧基)萘(1.50g, 7.27mmol; A.1.22.6.中描述的制剂)于无水THF(35mL)中的溶液中逐滴添加BuLi溶液(1.6M于己烷中, 9.06mL, 14.49mmol)且在氮气下, 在-78°C下再搅拌混合物1小时。向前述混合物中逐滴添加N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺(5.202g, 16.00mmol)于无水THF(10mL)中的溶液且接着在0°C下继续搅拌15分钟。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液逐滴处理反应混合物且接着使其升温至室温。添加EtOAc且分离各层。用EtOAc萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化, 得到呈黄色油状的1,3-二氟-2-(甲氧基甲氧基)萘(1.30g, 80%)。LC-MS B:  $t_R=1.00\text{min}$ ; 未电离。

## [0269] A.1.24. 6-氯-N-(2-(4-氯-3-甲氧基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下, 用碳酸铯(117mg, 0.35mmol)及碘甲烷(38μL, 0.61mmol)处理1-氯-3-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)萘-2-醇(100mg, 0.29mmol)于无水DMF(3mL)中的溶液且在氮气下, 在室温下搅拌反应混合物3小时。添加水且用Et<sub>2</sub>O萃取混合物三次。接着, 合并的有机层用水洗涤两次, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈灰白色固体状的6-氯-N-(2-(4-氯-3-甲氧基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺(98mg, 94%)。LC-MS B:  $t_R=1.08\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=348.13$ 。

## [0270] A.1.24.1. 1-氯-3-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)萘-2-醇

用12M HCl水溶液(0.17mL; 2.04mmol)处理6-氯-N-(2-(4-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺(390mg, 1.03mmol)于MeOH(2mL)及DCM(2mL)中的混合物且在室温下搅拌所得悬浮液隔夜。接着添加水及DCM且过滤所得沉淀物。再在高真空中干燥经分离的固体, 得到呈无色固体状的1-氯-3-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)萘-2-醇(304mg, 88%)。LC-MS B:  $t_R=0.99\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=334.12$ 。

## [0271] A.1.24.2. 6-氯-N-(2-(4-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(4-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)乙-1-胺, 根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=1.08\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=378.17$ 。

## [0272] A.1.24.3. 2-(4-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)乙-1-胺

向经冷却(-10°C)的LAH溶液(2M于THF中, 2.51mL, 5.02mmol)中逐滴添加95%H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(88μL)且在-10°C下搅拌混合物20分钟。接着, 逐滴添加1-氯-2-(甲氧基甲氧基)-3-(2-硝基乙烯基)萘(420mg, 1.43mmol)于无水THF(10mL)中的溶液且在-10°C下继续搅拌30分钟且接着在0°C下搅拌1小时。相继用2-丙醇(23mL)及2.8M NaOH水溶液(0.6mL)处理反应混合物且接

着使其升温至室温。过滤所得悬浮液且在减压下浓缩滤液,得到呈橙色油状的2-(4-氯-3-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)乙-1-胺(384mg,定量)。LC-MS B: $t_R=0.68\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=266.25$ 。

[0273] A.1.24.4. 1-氯-2-(甲氧基甲氧基)-3-(2-硝基乙烯基)萘

向4-氯-3-(甲氧基甲氧基)-2-萘甲醛(910mg,3.63mmol)于硝基甲烷(7mL)中的溶液中相继添加分子筛(4 Å,95mg)、丁胺(42μL,0.42mmol)及乙酸(42μL,0.74mmol)。将反应混合物加热至90℃保持25分钟。接着过滤反应混合物且在减压下浓缩滤液。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化,得到呈橙色固体状的1-氯-2-(甲氧基甲氧基)-3-(2-硝基乙烯基)萘(420mg,39%)。LC-MS B: $t_R=1.08\text{min}$ ; 未电离。

[0274] A.1.24.5. 4-氯-3-(甲氧基甲氧基)-2-萘甲醛

向经冷却(-78℃)的1-氯-2-(甲氧基甲氧基)萘(810mg,3.64mmol)于无水THF(30mL)中的溶液中逐滴添加BuLi溶液(1.6M于己烷中,5.70mL,9.12mmol)且在氮气下,在-78℃下再搅拌反应混合物1小时。接着,向前述混合物中逐滴添加无水DMF(0.563mL,7.28mmol)且在-78℃下继续搅拌15分钟。接着用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液逐滴处理经冷却的反应混合物且使其升温至室温。添加EtOAc,分离各层且用EtOAc萃取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体状的4-氯-3-(甲氧基甲氧基)-2-萘甲醛(910mg,99%)。LC-MS B: $t_R=0.99\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=251.24$ 。

[0275] A.1.24.6. 1-氯-2-(甲氧基甲氧基)萘

使用1-氯萘-2-醇,根据以上A.1.19.6.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.01\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=223.18$ 。

[0276] A.1.25. 6-氯-N-(2-(4-氟-3-甲氧基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,用碳酸铯(183mg,0.56mmol)及碘甲烷(59μL,0.93mmol)处理3-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-1-氟萘-2-醇(149mg,0.46mmol)于无水DMF(6mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物1.5小时。添加水且用Et<sub>2</sub>O萃取混合物三次。接着,合并的有机层用水洗涤两次,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色固体状的6-氯-N-(2-(4-氟-3-甲氧基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺(89mg,57%)。LC-MS B: $t_R=1.06\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=332.20$ 。

[0277] A.1.25.1. 3-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-1-氟萘-2-醇

使用6-氯-N-(2-(4-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺,根据以上A.1.19.4.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.95\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=318.16$ 。

[0278] A.1.25.2. 6-氯-N-(2-(4-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(4-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.05\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=362.20$ 。

[0279] A.1.25.3. 2-(4-氟-3-(甲氧基甲氧基)萘-2-基)乙-1-胺

使用1-氟-2-(甲氧基甲氧基)-3-(2-硝基乙烯基)萘,根据以上A.1.24.3.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.65\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=250.31$ 。

[0280] A.1.25.4. 1-氟-2-(甲氧基甲氧基)-3-(2-硝基乙烯基)萘

使用4-氟-3-(甲氧基甲氧基)-2-萘甲醛(A.1.22.5.中描述的制剂),根据以上A.1.24.4.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.06\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=278.40$ 。

[0281] A.1.26. N-(2-(苯并[b]噻吩-5-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.01\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=289.95$ 。

[0282] A.1.26.1. 2-(苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.56\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=178.12$ 。

[0283] A.1.26.2. (2-(苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴苯并[b]噻吩,根据以上A.1.1.2.中描述的程序合成标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.03\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=278.03$ 。

[0284] A.1.27. N-(2-(苯并[b]噻吩-6-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(苯并[b]噻吩-6-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.90\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=290.05$ 。

[0285] A.1.27.1. 2-(苯并[b]噻吩-6-基)乙-1-胺

使用苯并[b]噻吩-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.52\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=178.27$ 。

[0286] A.1.28. N-(2-(苯并[b]噻吩-5-基)乙基)-6-氯-2-甲基嘧啶-4-胺

使用2-(苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(A.1.26.1.中描述的制剂)及4,6-二氯-2-甲基嘧啶,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.94\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=303.99$ 。

[0287] A.1.29. 6-氯-N-(2-(3-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(3-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.03\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=304.04$ 。

[0288] A.1.29.1. 2-(3-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(3-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.58\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=192.18$ 。

[0289] A.1.29.2. (2-(3-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-3-甲基苯并[b]噻吩,根据以上A.1.1.2.中描述的程序合成标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.06\text{min}$ ; 未电离。

[0290] A.1.30. 5-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)苯并[b]噻吩-3-甲腈

使用5-(2-氨基乙基)苯并[b]噻吩-3-甲腈盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.96\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=315.01$ 。

[0291] A.1.30.1. 5-(2-氨基乙基)苯并[b]噻吩-3-甲腈盐酸盐

使用(2-(3-氰基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.55\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=203.04$ 。

[0292] A.1.30.2. (2-(3-氰基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴苯并[b]噻吩-3-甲腈,根据以上A.1.1.2.中描述的程序合成标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.99\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=303.08$ 。

[0293] A.1.30.3. 5-溴苯并[b]噻吩-3-甲腈

在室温下,用三氟甲磺酸(1.09mL,12.10mmol)于无水MeCN(10mL)中的溶液处理经充分搅拌的5-溴苯并[b]噻吩-3-甲醛(1.00g,4.02mmol)及叠氮化钠(392mg,6.03mmol)于无水

MeCN (4mL) 中的悬浮液。在氮气下, 在室温下再搅拌反应混合物0.5小时。接着, 添加水且过滤混合物。所收集的固体用水洗涤且接着溶解于EtOAc中。有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1) 纯化, 得到呈红色固体状的5-溴苯并[b]噻吩-3-甲腈 (694mg, 72%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.97min; 未电离。

[0294] A.1.31. 6-氯-N-(2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐, 根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.04min; [M+H]<sup>+</sup>=320.09。

[0295] A.1.31.1. 2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯, 根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.58min; [M+H]<sup>+</sup>=208.19。

[0296] A.1.31.2. (2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩, 根据以上A.1.1.2.中描述的程序合成标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.04min; [M+H]<sup>+</sup>=308.12。

[0297] A.1.31.3. 5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩

将5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸 (2.260g, 7.87mmol) 及氧化铜(I) (4.393g, 30.70mmol) 于DMF (42mL) 中的混合物加热至140℃保持21小时。使反应混合物冷却至室温且经硅藻土过滤以移除铜盐, 用Et<sub>2</sub>O洗涤该等铜盐。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离滤液及各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1) 纯化, 得到呈淡橙色固体状的5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩 (1.580g, 87%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.99min; 未电离。

[0298] A.1.31.4. 5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸

用氢氧化锂 (709mg, 29.60mmol) 逐份处理5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯 (2.970g, 9.86mmol) 于THF (80mL)、MeOH (9mL) 及水 (27mL) 中的混合物。在室温下搅拌反应混合物隔夜。接着通过添加2MHC1水溶液酸化反应混合物且在减压下移除有机溶剂。过滤所得悬浮液且接着经分离的固体用水洗涤且在高真空中干燥, 得到呈无色固体状的5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸 (2.260g, 80%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.87min; 未电离。

[0299] A.1.31.5. 5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向经冷却 (0℃) 的5-溴-2-氟-4-甲氧基苯甲醛 (2.500g, 10.50mmol) 及碳酸钾 (2.224g, 15.80mmol) 于DMF (15mL) 中的混合物中逐滴添加2-巯基乙酸甲酯 (0.99mL, 10.50mmol)。在室温下搅拌反应混合物1小时且接着加热至60℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且添加水。过滤所得悬浮液且接着经分离的固体用水洗涤且在高真空中干燥, 得到呈黄色固体状的5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯 (2.970g, 94%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.06min; 未电离。

[0300] A.1.32. 6-氯-N-(2-(6-乙氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(6-乙氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐, 根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.07min; [M+H]<sup>+</sup>=334.07。

[0301] A.1.32.1. 2-(6-乙氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(6-乙氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯, 根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.65min; [M+H]<sup>+</sup>=222.10。

[0302] A.1.32.2. (2-(6-乙氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-6-乙氧基苯并[b]噻吩,根据以上A.1.1.2.中描述的程序合成标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.08\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=322.02$ 。

[0303] A.1.32.3. 5-溴-6-乙氧基苯并[b]噻吩

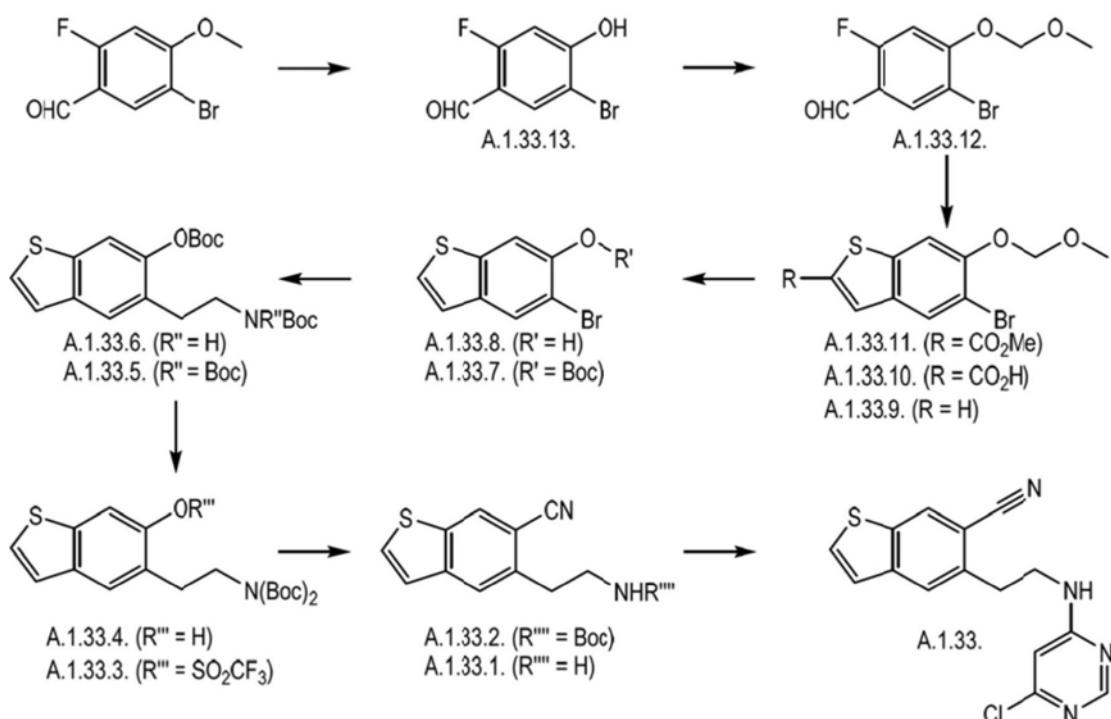
在室温下,向5-溴苯并[b]噻吩-6-醇(190mg,0.82mmol)于无水DMF(8mL)中的溶液中添加碳酸铯(270mg,0.82mmol)及碘乙烷(73 $\mu\text{L}$ ,0.91mmol)且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物1小时。添加水及 $\text{Et}_2\text{O}$ 且分离各层。用 $\text{Et}_2\text{O}$ 萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈黄色油状的5-溴-6-乙氧基苯并[b]噻吩(241mg,定量)。LC-MS B: $t_R=1.05\text{min}$ ; 未电离。

[0304] A.1.32.4. 5-溴苯并[b]噻吩-6-醇

向经冷却( $-78^\circ\text{C}$ )的5-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩(710mg,2.92mmol;A.1.31.3.中描述的制剂)于无水DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加三溴化硼溶液(1M于DCM中,5.84mL,5.84mmol)且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物隔夜。接着将反应混合物倒至冰水上且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/ $\text{EtOAc}=7/3$ )纯化,得到呈淡橙色固体状的5-溴苯并[b]噻吩-6-醇(190mg,28%)。LC-MS B: $t_R=0.86\text{min}$ ; 未电离。

[0305] A.1.33. 5-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)苯并[b]噻吩-6-甲腈

使用5-(2-氨基乙基)苯并[b]噻吩-6-甲腈盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.94\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=315.03$ 。



[0306] A.1.33.1. 5-(2-氨基乙基)苯并[b]噻吩-6-甲腈盐酸盐

使用(2-(6-氯基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.54\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=203.15$ 。

[0307] A.1.33.2. (2-(6-氯基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用中间物A.1.33.3.,根据以上A.1.14.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.00\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=303.07$ 。

[0308] A.1.33.3. 制备中间物A.1.33.3.

使用中间物A.1.33.4.,根据以上A.1.13.3.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=1.26\text{min}$ ; 未电离。

[0309] A.1.33.4. 制备中间物A.1.33.4.

使用中间物A.1.33.5.,根据以上A.1.13.4.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=1.10\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=394.16$ 。

[0310] A.1.33.5. 制备中间物A.1.33.5.

使用(2-(6-((叔丁氧基羰基)氧基)苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.13.5.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=1.24\text{min}$ ; 未电离。

[0311] A.1.33.6. (2-(6-((叔丁氧基羰基)氧基)苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用碳酸5-溴苯并[b]噻吩-6-基酯叔丁酯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=1.12\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=394.17$ 。

[0312] A.1.33.7. 碳酸5-溴苯并[b]噻吩-6-基酯叔丁酯

使用5-溴苯并[b]噻吩-6-醇,根据以上A.1.13.7.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=1.09\text{min}$ ; 未电离。

[0313] A.1.33.8. 5-溴苯并[b]噻吩-6-醇

用12M HCl水溶液(0.94mL; 11.28mmol)处理5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩(1.55g, 5.67mmol)于MeOH(11mL)及DCM(11mL)中的混合物且在室温下搅拌所得悬浮液隔夜。接着,在减压下浓缩反应混合物且再在高真空中干燥残余物,得到呈黄色固体状的5-溴苯并[b]噻吩-6-醇。LC-MS B:  $t_R=0.85\text{min}$ ; 未电离。

[0314] A.1.33.9. 5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩

将5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(2.30g, 7.25mmol)及氧化铜(I)(259mg, 1.81mmol)于DMF(36mL)中的混合物加热至140°C保持15小时。使反应混合物冷却至室温且经硅藻土过滤以移除铜盐,用Et<sub>2</sub>O洗涤该等铜盐。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离滤液及各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈黄色油状的5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩(1.550g, 78%)。LC-MS B:  $t_R=1.02\text{min}$ ; 未电离。

[0315] A.1.33.10. 5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-甲酸

用氢氧化锂(516mg, 21.60mmol)逐份处理5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(2.380g, 7.19mmol)于THF(85mL)、MeOH(17mL)及水(17mL)中的混合物。在室温下搅拌反应混合物3小时。接着,在减压下移除有机溶剂且通过添加1M HCl水溶液酸化水层。过滤所得悬浮液且接着经分离的固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈无色固体状的5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(2.30g, 定量)。LC-MS B:  $t_R=0.88\text{min}$ ; 未电离。

[0316] A.1.33.11. 5-溴-6-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

使用5-溴-2-氟-4-(甲氧基甲氧基)苯甲醛及2-巯基乙酸甲酯,根据以上A.1.31.5.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=1.04\text{min}$ ; 未电离。

[0317] A.1.33.12. 5-溴-2-氟-4-(甲氧基甲氧基)苯甲醛

用氢化钠(于矿物油中的60%分散液, 347mg, 8.68mmol)逐份处理经冷却(0°C)的5-溴-

2-氟-4-羟基苯甲醛 (1.90g, 8.68mmol) 于无水DMF (40mL) 中的溶液且在氮气下, 在室温下搅拌混合物15分钟。接着, 向所得经冷却 (0 °C) 的混合物中添加氯甲基甲醚 (1.32mL, 17.40mmol) 且在室温下继续搅拌隔夜。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。有机层相继用水及盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈淡黄色固体状的5-溴-2-氟-4-(甲氧基甲氧基) 苯甲醛 (2.33g, 定量)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.90min; 未电离。

[0318] A.1.33.13. 5-溴-2-氟-4-羟基苯甲醛

将5-溴-2-氟-4-甲氧基苯甲醛 (3.311g, 13.90mmol) 及氯化锂 (2.385g, 55.70mmol) 于无水DMF (60mL) 中的混合物加热至140 °C隔夜。使反应混合物冷却至室温, 倒至冰水上且接着通过添加12M HCl水溶液来酸化。用EtOAc萃取所得溶液三次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3) 纯化, 得到呈淡黄色固体状的5-溴-2-氟-4-羟基苯甲醛 (1.90g, 62%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.76min; 未电离。

[0319] A.1.34. N-(2-(苯并呋喃-6-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(苯并呋喃-6-基)乙-1-胺盐酸盐, 根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: t<sub>R</sub>=0.87min; [M+H]<sup>+</sup>=273.99。

[0320] A.1.34.1. 2-(苯并呋喃-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(苯并呋喃-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯, 根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: t<sub>R</sub>=0.48min; [M+H]<sup>+</sup>=162.14。

[0321] A.1.34.2. (2-(苯并呋喃-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴苯并呋喃, 根据以上A.1.2.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: t<sub>R</sub>=0.89min; 未电离。

[0322] A.1.35. N-(2-(苯并呋喃-5-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(苯并呋喃-5-基)乙-1-胺, 根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: t<sub>R</sub>=0.86min; [M+H]<sup>+</sup>=273.96。

[0323] A.1.35.1. 2-(苯并呋喃-5-基)乙-1-胺

向苯并呋喃-5-甲醛 (600mg, 4.02mmol) 于硝基甲烷 (4mL) 中的溶液中相继添加4 Å分子筛 (47mg)、丁胺 (47μL, 0.47mmol) 及乙酸 (47μL, 0.82mmol)。在氮气下将反应混合物加热至90 °C保持1小时。接着过滤反应混合物且在减压下浓缩滤液。通过FC (自庚烷/DCM=4/1至庚烷/DCM=2/3) 纯化, 得到呈淡黄色固体状的5-(2-硝基乙烯基)苯并呋喃 (451mg, 59%)。LC-MS A: t<sub>R</sub>=0.86min; 未电离。

向经冷却 (0 °C) 的5-(2-硝基乙烯基)苯并呋喃 (451mg, 2.39mmol) 于无水THF (19mL) 中的溶液中逐滴添加铝氢化锂溶液 (2M于THF中, 4.17mL, 8.34mmol)。接着在氮气下, 在室温下搅拌混合物隔夜。相继用水 (0.3mL)、15%NaOH水溶液 (0.3mL) 及水 (1mL) 处理经冷却 (0 °C) 的反应混合物。接着过滤所得异质混合物且用Et<sub>2</sub>O洗涤经分离的固体。分离滤液的层且用Et<sub>2</sub>O萃取水层。接着, 合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC (自DCM至DCM/MeOH/25%NH<sub>4</sub>OH水溶液=10/1/0.2) 纯化, 得到呈淡黄色油状的2-(苯并呋喃-5-基)乙-1-胺 (182mg, 47%)。LC-MS A: t<sub>R</sub>=0.49min; [M+H]<sup>+</sup>=162.09。

[0324] A.1.36. 6-氯-N-(2-(6-甲氧基苯并呋喃-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(6-甲氧基苯并呋喃-5-基)乙-1-胺盐酸盐, 根据以上A.1.1.中描述的程序制备

标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304.07$ 。

[0325] A.1.36.1. 2-(6-甲氧基苯并呋喃-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(6-甲氧基苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.54\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 192.24$ 。

[0326] A.1.36.2. (2-(6-甲氧基苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-6-甲氧基苯并呋喃,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.91\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292.16$ 。

[0327] A.1.36.3. 5-溴-6-甲氧基苯并呋喃

在室温下,向5-溴-2-羟基-4-甲氧基苯甲醛(5.00g,20.60mmol)于无水DMF(40mL)中的溶液中相继添加2-溴乙酸乙酯(2.44mL,21.56mmol)、碳酸钾(2.98g,21.56mmol)及碘化钾(171mg,1.03mmol)。在氮气下将反应混合物加热至80℃保持80分钟。接着使反应混合物冷却至室温。添加水且过滤所得沉淀物且用水洗涤。接着使所得固体溶解于EtOAc中且此溶液经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈无色固体状的2-(4-溴-2-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙酸乙酯(6.68g,定量)。LC-MS A:  $t_R = 0.86\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.95$ 。

在室温下,向2-(4-溴-2-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙酸乙酯(6.68g,20.60mmol)于EtOH(27mL)中的溶液中添加1M NaOH水溶液(27.40mL,27.40mmol)且在氮气下将反应混合物加热至50℃保持20分钟。接着使反应混合物冷却至室温且用1M HCl水溶液(27.40mL)处理。在减压下移除EtOH且用DCM萃取残余水性混合物两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体状的2-(4-溴-2-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙酸(6.01g,100%)。LC-MS A:  $t_R = 0.71\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288.99$ 。

在室温下,用乙酸钠(1.27g,15.48mmol)处理2-(4-溴-2-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)乙酸(1.50g,5.19mmol)于乙酸酐(6.13mL,64.84mmol)中的混合物且接着在氮气下,在回流下加热(150℃)15小时。使反应混合物冷却至室温,用甲苯(20mL)稀释且用1M NaOH水溶液(40mL)处理。在室温下搅拌1小时之后,反应混合物用水稀释且用EtOAc萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=9/1)纯化,得到呈无色油状的5-溴-6-甲氧基苯并呋喃(0.74g,63%)。LC-MS A:  $t_R = 0.87\text{min}$ ; 未电离。

[0328] A.1.37. 6-氯-N-(2-(6-氟苯并呋喃-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(6-氟苯并呋喃-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.88\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292.07$ 。

[0329] A.1.37.1. 2-(6-氟苯并呋喃-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(6-氟苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.51\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 180.27$ 。

[0330] A.1.37.2. (2-(6-氟苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-6-氟苯并呋喃,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.91\text{min}$ ; 未电离。

[0331] A.1.37.3. 5-溴-6-氟苯并呋喃

使用5-溴-4-氟-2-羟基苯甲醛,根据以上A.1.36.3.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.88\text{min}$ ; 未电离。

[0332] A.1.38. 6-氯-N-(2-(5-甲氧基苯并呋喃-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(5-甲氧基苯并呋喃-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=304.06$ 。

[0333] A.1.38.1. 2-(5-甲氧基苯并呋喃-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(5-甲氧基苯并呋喃-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.53\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=192.22$ 。

[0334] A.1.38.2. (2-(5-甲氧基苯并呋喃-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-5-甲氧基苯并呋喃,根据以上A.1.2.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.91\text{min}$ ; 未电离。

[0335] A.1.38.3. 6-溴-5-甲氧基苯并呋喃及6-溴-5-甲氧基苯并呋喃-2-甲酸

在室温下,向4-溴-2-羟基-5-甲氧基苯甲醛(3.00g,12.60mmol)于无水DMF(25mL)中的溶液中相继添加2-溴乙酸乙酯(1.50mL,13.20mmol)、碳酸钾(1.828g,13.20mmol)及碘化钾(105mg,0.63mmol)。在氮气下将反应混合物加热至80℃保持30分钟。接着使反应混合物冷却至室温。添加水且过滤所得沉淀物且用水洗涤。接着使所得固体溶解于EtOAc中且此溶液经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈无色固体状的2-(5-溴-2-甲酰基-4-甲氧基苯氧基)乙酸乙酯(4.027g,100%)。LC-MS A: $t_R=0.87\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=316.95$ 。

在室温下,向2-(5-溴-2-甲酰基-4-甲氧基苯氧基)乙酸乙酯(4.027g,12.60mmol)于EtOH(16mL)中的溶液中添加1M NaOH水溶液(16.5mL,16.5mmol)且在氮气下将反应混合物加热至50℃保持30分钟。接着使反应混合物冷却至室温且用1M HCl水溶液(16.5mL)处理。在减压下移除EtOH且用DCM萃取残余水性混合物两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈黄色固体状的2-(5-溴-2-甲酰基-4-甲氧基苯氧基)乙酸(3.447g,94%)。LC-MS A: $t_R=0.70\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=288.98$ 。

在室温下,用乙酸钠(2.935g,35.80mmol)处理2-(5-溴-2-甲酰基-4-甲氧基苯氧基)乙酸(3.447g,11.90mmol)于乙酸酐(14.1mL,149.0mmol)中的混合物且接着在氮气下,在回流下加热(150℃)15小时。使反应混合物冷却至室温,用甲苯(50mL)稀释且用1M NaOH水溶液(100mL)处理。在室温下搅拌1小时之后,再用水及EtOAc稀释反应混合物。进行后续过滤,得到呈灰色固体状的6-溴-5-甲氧基苯并呋喃-2-甲酸,其在高真空中进一步干燥(2.09g)。LC-MS A: $t_R=0.75\text{min}$ ; 未电离。接着分离滤液的层且用EtOAc萃取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=9/1)纯化,得到呈无色固体状的6-溴-5-甲氧基苯并呋喃(838mg,31%)。LC-MS A: $t_R=0.87\text{min}$ ; 未电离。

[0336] A.1.39. 6-氯-N-(2-(2-氟-5-甲氧基苯并呋喃-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2-氟-5-甲氧基苯并呋喃-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.92\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=322.04$ 。

[0337] A.1.39.1. 2-(2-氟-5-甲氧基苯并呋喃-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(2-氟-5-甲氧基苯并呋喃-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.57\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=210.13$ 。

[0338] A.1.39.2. (2-(2-氟-5-甲氧基苯并呋喃-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-2-氟-5-甲氧基苯并呋喃,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合

物。LC-MS A:  $t_R = 0.95\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310.09$ 。

[0339] A.1.39.3. 6-溴-2-氟-5-甲氧基苯并呋喃

将经充分搅拌的6-溴-5-甲氧基苯并呋喃-2-甲酸(1.60g, 5.90mmol, A.1.38.3. 中描述的制剂)、1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸)(3.30g, 8.85mmol)及碳酸氢钠(1.438g, 17.10mmol)于EtOAc(18mL)及水(18mL)中的混合物加热至50℃保持3小时。接着进行第二次添加选择性氟试剂(Selectfluor)(3.30g, 8.85mmol)且在50℃下再搅拌反应混合物2.5小时。使反应混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释且用1M NaOH水溶液处理。在经硅藻土过滤且分离各层之后, 有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=9/1)纯化, 得到呈黄色油状的6-溴-2-氟-5-甲氧基苯并呋喃(240mg, 17%)。LC-MS A:  $t_R = 0.91\text{min}$ ; 未电离。

[0340] A.1.40. 6-氯-N-(2-(6-甲氧基-4-甲基苯并呋喃-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(6-甲氧基-4-甲基苯并呋喃-5-基)乙-1-胺盐酸盐, 根据以上A.1.1. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.04\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318.06$ 。

[0341] A.1.40.1. 2-(6-甲氧基-4-甲基苯并呋喃-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(6-甲氧基-4-甲基苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯, 根据以上A.1.1.1. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.59\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206.13$ 。

[0342] A.1.40.2. (2-(6-甲氧基-4-甲基苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-6-甲氧基-4-甲基苯并呋喃, 根据以上A.1.1.2. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.06\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305.98$ 。

[0343] A.1.40.3. 5-溴-6-甲氧基-4-甲基苯并呋喃

使用3-溴-6-羟基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醛, 根据以上A.1.36.3. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.02\text{min}$ ; 未电离。

[0344] A.1.40.4. 3-溴-6-羟基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醛

用单水合对甲苯磺酸(228mg, 1.18mmol)处理2-羟基-4-甲氧基-6-甲基苯甲醛(3.90g, 23.50mmol)于无水MeCN(75mL)中的溶液且在室温下搅拌混合物15分钟。接着逐份添加N-溴丁二酰亚胺(4.18g, 23.50mmol)且在室温下搅拌反应混合物15小时。向反应混合物中添加Et<sub>2</sub>O及10%硫代硫酸钠水溶液且分离各层。有机层相继用10%硫代硫酸钠水溶液及水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=9/1)纯化, 得到呈无色固体状的3-溴-6-羟基-4-甲氧基-2-甲基苯甲醛(4.10g, 71%)。LC-MS B:  $t_R = 0.93\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245.07$ 。

[0345] A.1.40.5. 2-羟基-4-甲氧基-6-甲基苯甲醛

用碳酸钾(3.57g, 25.80mmol)及碘甲烷(24.2mL, 387.0mmol)处理2,4-二羟基-6-甲基苯甲醛(4.01g, 25.80mmol)于无水丙酮(180mL)中的溶液且在室温下搅拌反应混合物15小时。添加水及EtOAc且分离各层。再用EtOAc萃取水层且接着合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(庚烷/EtOAc=9/1)纯化, 得到呈无色固体状的2-羟基-4-甲氧基-6-甲基苯甲醛(3.90g, 91%)。LC-MS B:  $t_R = 0.86\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 167.03$ 。

[0346] A.1.41. N-(2-(1H-吲哚-6-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(1H-吲哚-6-基)乙-1-胺, 根据以上A.1.1. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.81\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.09$ 。

[0347] A.1.41.1. 2-(1H-吲哚-6-基)乙-1-胺

使用1H-吲哚-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.46\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=161.19$ 。

[0348] A.1.42. N-(2-(1H-吲哚-5-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(1H-吲哚-5-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.81\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=273.05$ 。

[0349] A.1.42.1. 2-(1H-吲哚-5-基)乙-1-胺

使用1H-吲哚-5-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.40\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=161.46$ 。

[0350] A.1.43. 6-氯-N-(2-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.87\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=287.08$ 。

[0351] A.1.43.1. 2-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)乙-1-胺

使用1-甲基-1H-吲哚-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.51\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=175.35$ 。

[0352] A.1.44. 6-氯-N-(2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.88\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=287.14$ 。

[0353] A.1.44.1. 2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)乙-1-胺

使用1-甲基-1H-吲哚-5-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.51\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=175.36$ 。

[0354] A.1.45. 6-氯-N-(2-(1-乙基-1H-吲哚-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(1-乙基-1H-吲哚-6-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.91\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=301.10$ 。

[0355] A.1.45.1. 2-(1-乙基-1H-吲哚-6-基)乙-1-胺

使用1-乙基-1H-吲哚-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.55\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=189.27$ 。

[0356] A.1.46. 6-氯-N-(2-(1,3-二甲基-1H-吲哚-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(1,3-二甲基-1H-吲哚-5-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.92\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=301.08$ 。

[0357] A.1.46.1. 2-(1,3-二甲基-1H-吲哚-5-基)乙-1-胺

使用1,3-二甲基-1H-吲哚-5-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.55\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=189.20$ 。

[0358] A.1.46.2. 1,3-二甲基-1H-吲哚-5-甲醛

向经冷却(-78°C)的5-溴-1,3-二甲基-1H-吲哚(1.31g,5.85mmol)于无水THF(60mL mL)中的溶液中添加BuLi溶液(2.5M于己烷中,2.45mL,6.12mmol)且在氮气下,在-78°C下再搅拌反应混合物4分钟。接着,向前述混合物中添加无水DMF(641mg,8.77mmol)且在-50°C下继续搅拌20分钟。反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液处理且使其升温至室温。接着添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。再用Et<sub>2</sub>O萃取水层且合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通

过FC(庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈黄色油状的1,3-二甲基-1H-吲哚-5-甲醛(0.56g,55%)。LC-MS A: $t_R=0.81\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=174.27$ 。

[0359] A.1.46.3. 5-溴-1,3-二甲基-1H-吲哚

向5-溴-3-甲基-1H-吲哚(2.00g,9.52mmol)于无水DMF(15mL)中的溶液中逐份添加氢化钠(于矿物油中的60%分散液,419mg,10.47mmol)且在氮气下,在室温下再搅拌反应混合物30分钟。接着,向前述混合物中逐滴添加碘甲烷(1.2mL,19.27mmol)且在室温下继续搅拌1.5小时。经冷却(0℃)的反应混合物用水处理且使其升温至室温。接着,用Et<sub>2</sub>O萃取反应混合物三次且合并的有机层用水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(庚烷/DCM=1/1)纯化,得到呈淡黄色油状的5-溴-1,3-二甲基-1H-吲哚(1.86g,87%)。LC-MS A: $t_R=0.94\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=224.07$ 。

[0360] A.1.47. 6-氯-N-(2-(6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.90\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=305.01$ 。

[0361] A.1.47.1. 2-(6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.52\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=193.21$ 。

[0362] A.1.47.2. (2-(6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-6-氟-1-甲基-1H-吲哚,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.92\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=293.15$ 。

[0363] A.1.47.3. 5-溴-6-氟-1-甲基-1H-吲哚

使用5-溴-6-氟-1H-吲哚,根据以上A.1.46.3.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.91\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=227.93$ 。

[0364] A.1.48. N-(2-(苯并[d]噻唑-6-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.79\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=291.01$ 。

[0365] A.1.48.1. 2-(苯并[d]噻唑-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(苯并[d]噻唑-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.43\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=179.24$ 。

[0366] A.1.48.2. (2-(苯并[d]噻唑-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴苯并[d]噻唑,根据以上A.1.2.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.83\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=279.16$ 。

[0367] A.1.49. N-(2-(苯并[d]噻唑-5-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.85\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=290.97$ 。

[0368] A.1.49.1. 2-(苯并[d]噻唑-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(苯并[d]噻唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.44\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=179.22$ 。

[0369] A.1.49.2. (2-(苯并[d]噻唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴苯并[d]噻唑,根据以上A.1.2.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R$

$=0.89\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=279.08$ 。

[0370] A.1.50. N-(2-(苯并[d]噁唑-6-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(苯并[d]噁唑-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_{\text{R}}=0.76\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=275.06$ 。

[0371] A.1.50.1. 2-(苯并[d]噁唑-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(苯并[d]噁唑-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_{\text{R}}=0.39\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=163.51$ 。

[0372] A.1.50.2. (2-(苯并[d]噁唑-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴苯并[d]噁唑,根据以上A.1.2.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_{\text{R}}=0.81\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=263.19$ 。

[0373] A.1.51. N-(2-(苯并[d]异噁唑-5-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(苯并[d]异噁唑-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_{\text{R}}=0.89\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=290.96$ 。

[0374] A.1.51.1. 2-(苯并[d]异噁唑-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(苯并[d]异噁唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_{\text{R}}=0.46\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=179.21$ 。

[0375] A.1.51.2. (2-(苯并[d]异噁唑-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴苯并[d]异噁唑,根据以上A.1.2.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_{\text{R}}=0.93\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=279.08$ 。

[0376] A.1.52. 6-氯-N-(2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_{\text{R}}=0.83\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=318.03$ 。

[0377] A.1.52.1. 2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_{\text{R}}=0.49\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=206.16$ 。

[0378] A.1.52.2. (2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-5-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_{\text{R}}=0.86\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=306.02$ 。

[0379] A.1.52.3. 6-溴-5-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑

在室温下,向6-溴-1-甲基-1H-吲唑-5-醇(1.00g,4.27mmol)于无水DMF(21mL)中的溶液中添加碳酸铯(1.67g,5.13mmol)及碘甲烷(0.537mL,8.54mmol)且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物45分钟。添加水及DCM且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈粉红色固体状的6-溴-5-甲氧基-1-甲基-1H-吲唑(1.00g,98%)。LC-MS A:  $t_{\text{R}}=0.81\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=241.04$ 。

[0380] A.1.53. 6-氯-N-(2-(5-氟喹啉-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(5-氟喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_{\text{R}}=0.67\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=303.02$ 。

[0381] A.1.53.1. 2-(5-氟喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(5-氟喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制

备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.35\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 191.23$ 。

[0382] A.1.53.2. (2-(5-氟喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-5-氟喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.71\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291.10$ 。

[0383] A.1.54. 6-氯-N-(2-(7-氟喹啉-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(7-氟喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.60\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303.02$ 。

[0384] A.1.54.1. 2-(7-氟喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(7-氟喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.28\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 191.22$ 。

[0385] A.1.54.2. (2-(7-氟喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-7-氟喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.64\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291.10$ 。

[0386] A.1.55. 6-氯-N-(2-(5,7-二氟喹啉-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(5,7-二氟喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.78\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.01$ 。

[0387] A.1.55.1. 2-(5,7-二氟喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(5,7-二氟喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.43\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 209.11$ 。

[0388] A.1.55.2. (2-(5,7-二氟喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-5,7-二氟喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.82\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309.08$ 。

[0389] A.1.56. 6-氯-N-(2-(5,8-二氟喹啉-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(5,8-二氟喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.80\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.02$ 。

[0390] A.1.56.1. 2-(5,8-二氟喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(5,8-二氟喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.45\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 209.13$ 。

[0391] A.1.56.2. (2-(5,8-二氟喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-5,8-二氟喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.84\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309.11$ 。

[0392] A.1.57. 6-氯-N-(2-(7-甲基喹啉-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(7-甲基喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.57\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299.04$ 。

[0393] A.1.57.1. 2-(7-甲基喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(7-甲基喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.26\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 187.19$ 。

[0394] A.1.57.2. (2-(7-甲基喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-7-甲基喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R$

=0.59min;  $[M+H]^+ = 287.16$ 。

[0395] A.1.58. 6-氯-N-(2-(4-氯-7-甲基喹啉-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(4-氯-7-甲基喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.74\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 332.99$ 。

[0396] A.1.58.1. 2-(4-氯-7-甲基喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(4-氯-7-甲基喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.43\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 221.04$ 。

[0397] A.1.58.2. (2-(4-氯-7-甲基喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-4-氯-7-甲基喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.78\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 321.05$ 。

[0398] A.1.59. 6-氯-N-(2-(7-氯-8-甲基喹啉-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(7-氯-8-甲基喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.76\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 333.01$ 。

[0399] A.1.59.1. 2-(7-氯-8-甲基喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(7-氯-8-甲基喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.44\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 221.06$ 。

[0400] A.1.59.2. (2-(7-氯-8-甲基喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-7-氯-8-甲基喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.79\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 321.05$ 。

[0401] A.1.60. 6-氯-N-(2-(7-氯-8-氟喹啉-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(7-氯-8-氟喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.82\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 336.96$ 。

[0402] A.1.60.1. 2-(7-氯-8-氟喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(7-氯-8-氟喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.49\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 225.13$ 。

[0403] A.1.60.2. (2-(7-氯-8-氟喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-7-氯-8-氟喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.86\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 325.08$ 。

[0404] A.1.61. 6-氯-N-(2-(7-氟异喹啉-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(7-氟异喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.56\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 303.03$ 。

[0405] A.1.61.1. 2-(7-氟异喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(7-氟异喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.23\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 191.22$ 。

[0406] A.1.61.2. (2-(7-氟异喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-7-氟异喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.60\text{min}$ ;  $[M+H]^+ = 291.15$ 。

[0407] A.1.62. 6-氯-N-(2-(6-氟异喹啉-7-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(6-氟异喹啉-7-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化

合物。LC-MS A:  $t_R = 0.55\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303.04$ 。

[0408] A.1.62.1. 2-(6-氟异喹啉-7-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(6-氟异喹啉-7-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.21\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 191.18$ 。

[0409] A.1.62.2. (2-(6-氟异喹啉-7-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用7-溴-6-氟异喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.60\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291.12$ 。

[0410] A.1.63. 6-氯-N-(2-(8-甲基喹啉-7-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(8-甲基喹啉-7-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.57\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299.08$ 。

[0411] A.1.63.1. 2-(8-甲基喹啉-7-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(8-甲基喹啉-7-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.28\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 187.27$ 。

[0412] A.1.63.2. (2-(8-甲基喹啉-7-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用7-溴-8-甲基喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.60\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287.17$ 。

[0413] A.1.64. 6-氯-N-(2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-6-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.98\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353.95$ 。

[0414] A.1.64.1. 2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-6-基)乙-1-胺

使用4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.63\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 242.02$ 。

[0415] A.1.64.2. 4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-6-甲醛

向经冷却(0°C)的4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃(1.482g, 7.48mmol)于无水DCM(15mL)中的溶液中逐滴添加氯化锡(IV)(1.75mL, 15.00mmol)且在氮气下,在0°C下再搅拌混合物15分钟。接着,添加二氯甲基甲醚(0.828mL, 8.97mmol)且在氮气下,在室温下搅拌混合物3小时。此甲酰化引起形成目标4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-6-甲醛及异构体4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲醛。接着将所得反应混合物倒至冰水(50mL)上且添加1M HC1水溶液(20mL)。分离各层且用DCM萃取水层两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷/DCM=7/3至庚烷/DCM=3/7)纯化,得到呈无色固体状的4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-6-甲醛。LC-MS A:  $t_R = 0.87\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 227.06$ 。

[0416] A.1.64.3. 4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃

在室温下,向2,3-二氟-6-羟基-5-甲氧基苯甲醛(5.35g, 28.40mmol)于无水DMF(25mL)中的溶液中相继添加2-溴丙酸乙酯(3.69mL, 28.40mmol)、碳酸钾(4.127g, 29.90mmol)及碘化钾(236mg, 1.42mmol)。在氮气下将反应混合物加热至80°C保持1小时。接着使反应混合物冷却至室温。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈黄色固体状的2-(3,4-二氟-2-甲酰基-6-甲

氧基苯氧基)丙酸乙酯(5.66g,69%)。LC-MS A: $t_R=0.88\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=289.13$ 。

在室温下,向2-(3,4-二氟-2-甲酰基-6-甲氧基苯氧基)丙酸乙酯(5.66g,17.30mmol)于MeOH(90mL)及水(23mL)中的溶液中添加1M NaOH水溶液(19.0mL,19.0mmol)且在氮气下将反应混合物加热至50℃保持3小时。接着使反应混合物冷却至室温且用1M HCl水溶液(19.0mL)处理。在减压下移除MeOH且用DCM萃取残余水性混合物两次。合并的有机层用水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈黄色固体状的2-(3,4-二氟-2-甲酰基-6-甲氧基苯氧基)丙酸(6.05g,定量)。LC-MS A: $t_R=0.72\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=261.12$ 。

在室温下,用乙酸钠(4.12g,50.20mmol)处理2-(3,4-二氟-2-甲酰基-6-甲氧基苯氧基)丙酸(6.05g,17.30mmol)于乙酸酐(19.80mL,209.00mmol)中的混合物且接着在氮气下,在回流下加热(150℃)16小时。使反应混合物冷却至室温,用甲苯(35mL)稀释且用1M NaOH水溶液(60mL)处理。在室温下搅拌1小时之后,反应混合物用水稀释且用EtOAc萃取两次。合并的有机层相继用水及盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=8/2)纯化,得到呈无色油状的4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃(1.482g,43%)。LC-MS A: $t_R=0.91\text{min}$ ;未电离。

**[0417] A.1.64.4. 2,3-二氟-6-羟基-5-甲氧基苯甲醛**

向经冷却(-78℃)的2,3-二氟-5,6-二甲氧基苯甲醛(4.72g,21.70mmol)于无水DCM(50mL)中的溶液中逐滴添加三氯化硼溶液(1M于DCM中,23.90mL,23.90mmol)且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物15小时。接着,使反应混合物冷却至0℃,用水(40mL)逐滴处理且再在室温下搅拌1.5小时。添加水及DCM且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈黄色固体状的2,3-二氟-6-羟基-5-甲氧基苯甲醛(4.38g,定量)。LC-MS A: $t_R=0.74\text{min}$ ;未电离。

**[0418] A.1.64.5. 2,3-二氟-5,6-二甲氧基苯甲醛**

向经冷却(-78℃)的1,2-二氟-4,5-二甲氧基苯(4.00g,23.00mmol)于无水THF(80mL)中的溶液中添加BuLi溶液(2.5M于己烷中,10.10mL,25.25mmol)且在氮气下,在-78℃下再搅拌反应混合物1小时。接着,向前述混合物中添加无水DMF(2.67mL,34.50mmol)且在-78℃下继续搅拌1小时。接着用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50mL)逐滴处理反应混合物且使其升温至室温。接着添加水(50mL)及EtOAc(100mL)且分离各层。再用EtOAc(100mL)萃取水层且合并的有机层用水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈黄色固体状的2,3-二氟-5,6-二甲氧基苯甲醛(4.72g,定量)。LC-MS A: $t_R=0.77\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=203.08$ 。

**[0419] A.1.65. 6-氯-N-(2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-6-基)乙基)嘧啶-4-胺**

使用2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-6-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.98\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=352.07$ 。

**[0420] A.1.65.1. 2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-6-基)乙-1-胺**

使用4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.63\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=240.12$ 。

**[0421] A.1.65.2. 4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-6-甲醛**

向经冷却(0℃)的4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩(3.75g,19.10mmol)于无水DCM(45mL)中的溶液中逐滴添加氯化锡(IV)(4.47mL,38.20mmol)且在氮气下,在0℃下再搅拌

混合物15分钟。接着添加二氯甲基甲醚(2.12mL, 22.90mmol)且在氮气下,在室温下搅拌混合物1小时。此甲酰化引起形成目标4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-6-甲醛及异构体4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛(1:1比率)。接着将所得反应混合物倒至冰水(200mL)上且添加1M HCl水溶液(50mL)。分离各层且用DCM萃取水层两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷/DCM=4/1至庚烷/DCM=3/7)纯化,得到呈淡黄色固体状的4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-6-甲醛。LC-MS A:  $t_R = 0.91\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225.11$ 。

[0422] A.1.65.3. 4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩

向5-氟-2-甲氧基苯硫酚(4.77g, 30.20mmol)于无水丙酮(50mL)中的溶液中相继添加碳酸钾(5.472g, 39.20mmol)及2,3-二氯丙-1-烯(2.84mL, 30.20mmol)。在氮气下,在回流下加热(60°C)反应混合物2小时。接着,使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩。添加EtOAc(100mL)及水(100mL)且分离各层。用EtOAc萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈淡黄色油状的(2-氯烯丙基)(5-氟-2-甲氧基苯基)硫烷(8.00g, 定量)。LC-MS A:  $t_R = 0.93\text{min}$ ; 未电离。

在氮气下,将以上获得的粗(2-氯烯丙基)(5-氟-2-甲氧基苯基)硫烷(8.00g, 30.20mmol)予N,N-二乙基苯胺(90mL)中的溶液加热至185°C保持48小时。接着使所得反应混合物冷却至室温,用EtOAc(300mL)稀释且用1M HCl水溶液(4×150mL)洗涤。接着,有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷/EtOAc=19/1至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状的4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩(3.75g, 63%)。LC-MS A:  $t_R = 0.94\text{min}$ ; 未电离。

[0423] A.1.66. 6-氯-N-(2-(苯并二氢吡喃-7-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(苯并二氢吡喃-7-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.87\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290.01$ 。

[0424] A.1.66.1. 2-(苯并二氢吡喃-7-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(苯并二氢吡喃-7-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.50\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 178.31$ 。

[0425] A.1.66.2. (2-(苯并二氢吡喃-7-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用7-溴苯并二氢吡喃,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.90\text{min}$ ; 未电离。

[0426] A.1.67. 6-氯-N-(2-(8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.85\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336.13$ 。

[0427] A.1.67.1. 2-(8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-基)乙-1-胺

使用8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.49\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 223.97$ 。

[0428] A.1.68. 6-氯-N-(2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述

的程序制备标题化合物。LC-MS C:  $t_R = 0.68\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292.11$ 。

[0429] A.1.68.1. 2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺

使用2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS C:  $t_R = 0.35\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 180.29$ 。

[0430] A.1.69. 6-氯-N-(2-(7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.92\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.97$ 。

[0431] A.1.69.1. 2-(7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺

使用7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.50\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210.32$ 。

[0432] A.1.70. 6-氯-N-(2-(7-乙氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(7-乙氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.97\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336.10$ 。

[0433] A.1.70.1. 2-(7-乙氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺

使用7-乙氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.54\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 223.94$ 。

[0434] A.1.70.2. 7-乙氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛

在室温下,用碳酸铯(1.584g,4.86mmol)及碘乙烷(0.358mL,4.46mmol)处理7-羟基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛(730mg,4.05mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物15小时。添加水且用Et<sub>2</sub>O萃取混合物三次。接着,合并的有机层用水洗涤两次,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈黄色固体状的7-乙氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛(800mg,95%)。LC-MS B:  $t_R = 0.86\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 209.19$ 。

[0435] A.1.70.3. 7-羟基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛

在室温下,用7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛(1.000g,4.89mmol)于无水DCM(20mL)中的溶液处理氯化铝(2.372g,17.60mmol)于无水DCM(25mL)中的悬浮液且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物2小时。接着添加1M HCl水溶液且分离各层。用DCM萃取水层两次且接着合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈米色固体状的7-羟基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛(730mg,83%)。LC-MS B:  $t_R = 0.74\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 181.25$ 。

[0436] A.1.71. 6-氯-N-(2-(7-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(7-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.85\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305.95$ 。

[0437] A.1.71.1.2- (7-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺

使用7-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.50\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194.22$ 。

[0438] A.1.72. 6-氯-N-(2-(7-(甲硫基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(7-(甲硫基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R=0.88\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=337.97$ 。

[0439] A.1.72.1. 2-(7-(甲硫基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺

使用7-(甲硫基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R=0.52\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=226.01$ 。

[0440] A.1.73. 6-氯-N-(2-(8-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(8-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.97\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=326.04$ 。

[0441] A.1.73.1. 2-(8-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺

使用8-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.51\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=214.13$ 。

[0442] A.1.74. 6-氯-N-(2-(8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.94\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=306.00$ 。

[0443] A.1.74.1. 2-(8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺

使用8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.50\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=194.27$ 。

[0444] A.1.74.2. 8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛

8-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛(2.00g, 7.82mmol)及 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (7.718g, 23.50mmol)于DMF(18mL)中的混合物用氮气脱气。接着,添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (903mg, 0.78mmol)及2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(1.021g, 8.13mmol)且混合物再用氮气脱气。接着在氮气下将反应混合物加热至90°C隔夜。使反应混合物冷却至室温且用 $\text{Et}_2\text{O}$ 及水稀释。分离各层且用 $\text{Et}_2\text{O}$ 萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/ $\text{EtOAc}=7/3$ )纯化,得到呈无色油状的8-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛(1.120g, 80%)。LC-MS B:  $t_R=0.81\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=179.25$ 。

[0445] A.1.75. 6-氯-N-(2-(8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.91\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=310.10$ 。

[0446] A.1.75.1. 2-(8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.49\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=198.13$ 。

[0447] A.1.75.2. (2-(8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用7-溴-5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.97\text{min}$ ;未电离。

[0448] A.1.75.3. 7-溴-5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯

在室温下,向5-溴-3-氟苯-1,2-二醇(500mg,2.29mmol)于无水DMF(7mL)中的溶液中添加碳酸钾(634mg,4.59mmol)及1,2-二溴乙烷(0.242mL,2.75mmol)且将反应混合物加热至100℃保持2小时。接着,使反应混合物冷却至室温,添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈无色固体状的7-溴-5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(323mg,61%)。LC-MS B: $t_R=0.96\text{min}$ ;未电离。

[0449] A.1.76. 7-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲腈

用含4M HC1的二噁烷(10mL,40.00mmol)处理(6-氯嘧啶-4-基)(2-(7-氰基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(900mg,2.16mmol)且在室温下搅拌反应混合物5小时。接着,在减压下浓缩反应混合物且将残余物分配于DCM与饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间。水层用DCM萃取且合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化,得到呈黄色固体状的7-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲腈(630mg,92%)。LC-MS B: $t_R=0.88\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=317.08。

[0450] A.1.76.1. (6-氯嘧啶-4-基)(2-(7-氰基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氢化钠(于矿物油中的60%分散液,363mg,9.07mmol)逐份处理经冷却(15℃)的(2-(7-氰基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(690mg,2.27mmol)于无水二噁烷(22mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌混合物15分钟。接着,向所得经冷却(15℃)的混合物中添加4,6-二氯嘧啶(844mg,5.67mmol)且在90℃下继续加热6小时。添加水及EtOAc且分离各层。有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色固体状的(6-氯嘧啶-4-基)(2-(7-氰基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(900mg,95%)。LC-MS B: $t_R=1.15\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=417.04。

[0451] A.1.76.2. (2-(7-氰基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用7-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲腈,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.92\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=305.11。

[0452] A.1.76.3. 7-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲腈

在室温下,用三氟甲磺酸(1.11mL,12.30mmol)于无水MeCN(5mL)中的溶液处理经充分搅拌的7-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛(1.00g,4.11mmol)及叠氮化钠(401mg,6.17mmol)于无水MeCN(10mL)中的悬浮液。在氮气下,在室温下再搅拌反应混合物0.5小时。接着,添加水且过滤混合物。所收集的固体用水洗涤且接着溶解于EtOAc中。有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体状的7-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲腈(920mg,93%)。LC-MS B: $t_R=0.89\text{min}$ ;未电离。

[0453] A.1.77. 6-氯-N-(2-(苯并二氢吡喃-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(苯并二氢吡喃-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.94\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.90$ 。

[0454] A.1.77.1. 2-(苯并二氢吡喃-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(苯并二氢吡喃-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.49\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 178.26$ 。

[0455] A.1.77.2. (2-(苯并二氢吡喃-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴苯并二氢吡喃,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.98\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278.16$ 。

[0456] A.1.78. 6-氯-N-(2-(3-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(3-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.98\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318.06$ 。

[0457] A.1.78.1. 2-(3-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)乙-1-胺

使用3-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.63\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206.18$ 。

[0458] A.1.79. 6-氯-N-(2-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.61\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319.09$ 。

[0459] A.1.79.1.2-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.32\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 207.42$ 。

[0460] A.1.79.2. (2-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.64\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 307.15$ 。

[0461] A.1.80. N-(2-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.90\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278.19$ 。

[0462] A.1.80.1. 2-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-胺

使用苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.43\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 166.13$ 。

[0463] A.1.81. 6-氯-N-(2-(6-甲氧基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(6-甲氧基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.93\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308.15$ 。

[0464] A.1.81.1. 2-(6-甲氧基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-胺

使用6-甲氧基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.49\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 196.29$ 。

[0465] A.1.82. 6-氯-N-(2-(6-(二氟甲氧基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(6-(二氟甲氧基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-胺,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.87\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=343.95$ 。

[0466] A.1.82.1. 2-(6-(二氟甲氧基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-胺

使用6-(二氟甲氧基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛,根据以上A.1.4.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.52\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=232.04$ 。

[0467] A.1.83. 6-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲腈

使用(6-氯嘧啶-4-基)(2-(6-氯基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.76.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.79\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=303.02$ 。

[0468] A.1.83.1. (6-氯嘧啶-4-基)(2-(6-氯基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用(2-(6-氯基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.76.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=1.01\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=403.02$ 。

[0469] A.1.83.2. (2-(6-氯基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲腈,根据以上A.1.2.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.84\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=291.08$ 。

[0470] A.1.84. 6-氯-N-(2-(2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.98\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=291.98$ 。

[0471] A.1.84.1. 2-(2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.54\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=180.12$ 。

[0472] A.1.84.2. (2-(2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-2,3-二氢苯并[b]噻吩,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.01\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=280.14$ 。

[0473] A.1.85. 6-氯-N-(2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.04\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=274.03$ 。

[0474] A.1.85.1. 2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.45\text{min}$ ; 未电离。

[0475] A.1.85.2. (2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-2,3-二氢-1H-茚,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.09\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=262.13$ 。

[0476] A.1.86. 6-氯-N-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.92\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=276.28$ 。

[0477] A.1.86.1. 2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.45\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=164.07$ 。

[0478] A.1.86.2. (2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-2,3-二氢苯并呋喃,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.99\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=264.10$ 。

[0479] A.1.87. 6-氯-N-(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=276.06$ 。

[0480] A.1.87.1. 2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.46\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=164.08$ 。

[0481] A.1.87.2. (2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-2,3-二氢苯并呋喃,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.95\text{min}$ ; 未电离。

[0482] A.1.88. 6-氯-N-(2-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.85\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=276.01$ 。

[0483] A.1.88.1. 2-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.41\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=164.08$ 。

[0484] A.1.88.2. (2-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-1,3-二氢异苯并呋喃,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.89\text{min}$ ; 未电离。

[0485] A.1.89. 6-氯-N-(2-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R=0.95\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=347.99$ 。

[0486] A.1.89.1. 2-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R=0.59\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=236.00$ 。

[0487] A.1.89.2. (2-(6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-6-氯-2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R=0.98\text{min}$ ; 未电离。

[0488] A.1.90. 6-氯-N-(2-(6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上

A.1.1. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.82\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324.97$ 。

[0489] A.1.90.1. 2-(6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.45\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213.12$ 。

[0490] A.1.90.2. (2-(6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用7-溴-6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪,根据以上A.1.1.2. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.85\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313.05$ 。

[0491] A.1.91. 6-氯-N-(2-(7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.85\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323.04$ 。

[0492] A.1.91.1. 2-(7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.49\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211.15$ 。

[0493] A.1.91.2. (2-(7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪,根据以上A.1.1.2. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311.16$ 。

[0494] A.1.91.3. 6-溴-7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪

向经冷却(0℃)的氢化钠(于矿物油中的60%分散液,194mg,4.84mmol)于无水DMF(15mL)中的悬浮液中添加6-溴-7-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(1.00g,3.72mmol)于无水DMF(10mL)中的溶液。在0℃下搅拌混合物15分钟且接着添加碘甲烷(0.937mL,14.90mmol)。在0℃下搅拌反应混合物15分钟且接着在室温下搅拌隔夜。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(庚烷/DCM=1/1)纯化,得到呈黄色油状的6-溴-7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(311mg,34%)。LC-MS A:  $t_R = 0.89\text{min}$ ; 未电离。

[0495] A.1.92. 6-(2-((6-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-7-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

使用6-(2-氨基乙基)-7-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐,根据以上A.1.1. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.81\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346.94$ 。

[0496] A.1.92.1. 6-(2-氨基乙基)-7-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐

使用(2-(7-甲氧基-1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1. 中描述的程序制备标题化合物。LC-MSA:  $t_R = 0.47\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235.11$ 。

[0497] A.1.92.2. (2-(7-甲氧基-1-甲基-2-氧代基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-7-甲氧基-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.84\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=335.10$ 。

[0498] A.1.93. 6-氯-N-(2-(7-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(7-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。

[0499] A.1.93.1. 2-(7-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(7-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.52\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=209.26$ 。

[0500] A.1.93.2. (2-(7-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-7-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=309.19$ 。

[0501] A.1.93.3. 6-溴-7-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉

使用6-溴-7-氟-1,2,3,4-四氢喹啉,根据以上A.1.91.3.中描述的程序制备标题化合物。

[0502] A.1.94. 6-氯-N-(2-(6-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(6-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.02\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=304.11$ 。

[0503] A.1.94.1. 2-(6-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(6-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.58\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=192.18$ 。

[0504] A.1.94.2. (2-(6-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用5-溴-6-甲基苯并[b]噻吩,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.06\text{min}$ ; 未电离。

[0505] A.1.94.3. 5-溴-6-甲基苯并[b]噻吩

使用5-溴-6-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸,根据以上A.1.31.3.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.04\text{min}$ ; 未电离。

[0506] A.1.94.4. 5-溴-6-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸

使用5-溴-6-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯,根据以上A.1.31.4.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.93\text{min}$ ; 未电离。

[0507] A.1.94.5. 5-溴-6-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

使用5-溴-2-氟-4-甲基苯甲醛,根据以上A.1.31.5.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.08\text{min}$ ; 未电离。

[0508] A.1.95. 6-氯-N-(2-(4-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(4-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.01\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=304.11$ 。

[0509] A.1.95.1. 2-(4-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(4-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.59\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=192.29$ 。

[0510] A.1.95.2. (2-(4-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用三氟甲烷磺酸4-甲基苯并[b]噻吩-5-基酯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.05\text{min}$ ; 未电离。

[0511] A.1.95.3. 三氟甲烷磺酸4-甲基苯并[b]噻吩-5-基酯

使用4-甲基苯并[b]噻吩-5-醇,根据以上A.1.20.3.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.09\text{min}$ ; 未电离。

[0512] A.1.95.4. 4-甲基苯并[b]噻吩-5-醇

使用5-(甲氧基甲氧基)-4-甲基苯并[b]噻吩,根据以上A.1.19.4.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.82\text{min}$ ; 未电离。

[0513] A.1.95.5. 5-(甲氧基甲氧基)-4-甲基苯并[b]噻吩

使用4-溴-5-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩,根据以上A.1.19.5.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.97\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 209.19$ 。

[0514] A.1.95.6. 4-溴-5-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩

使用4-溴苯并[b]噻吩-5-醇,根据以上A.1.19.6.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.00\text{min}$ ; 未电离。

[0515] A.1.95.7. 4-溴苯并[b]噻吩-5-醇

用N-溴丁二酰亚胺(3.621g, 20.30mmol)于无水DCM(135mL)中的溶液逐滴处理经冷却(0°C)的苯并[b]噻吩-5-醇(3.00g, 19.40mmol)及二异丙胺(0.272mL, 1.94mmol)于无水DCM(60mL)中的溶液。在0°C下再搅拌反应混合物2小时。添加水且分离各层。接着,有机层相继用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及盐水,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈橙色固体状的4-溴苯并[b]噻吩-5-醇(3.13g, 71%)。LC-MS B:  $t_R = 0.86\text{min}$ ; 未电离。

[0516] A.1.96. 6-氯-N-(2-(5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.03\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320.13$ 。

[0517] A.1.96.1. 2-(5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.57\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208.15$ 。

[0518] A.1.96.2. (2-(5-甲氧基苯并[b]噻吩-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用6-溴-5-甲氧基苯并[b]噻吩,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.04\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308.20$ 。

[0519] A.1.96.3. 6-溴-5-甲氧基苯并[b]噻吩

使用6-溴-5-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸,根据以上A.1.31.3.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.98\text{min}$ ; 未电离。

[0520] A.1.96.4. 6-溴-5-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸

使用6-溴-5-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯,根据以上A.1.31.4.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.87\text{min}$ ; 未电离。

[0521] A.1.96.5. 6-溴-5-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

使用4-溴-2-氟-5-甲氧基苯甲醛,根据以上A.1.31.5.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.03\text{min}$ ; 未电离。

[0522] A.1.97. 6-氯-N-(2-(3-乙氧基-1-氟萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(3-乙氧基-1-氟萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.12\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=346.19$ 。

[0523] A.1.97.1. 2-(3-乙氧基-1-氟萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(3-乙氧基-1-氟萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.71\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=234.26$ 。

[0524] A.1.97.2. (2-(3-乙氧基-1-氟萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用三氟甲烷磺酸3-乙氧基-1-氟萘-2-基酯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.13\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=334.23$ 。

[0525] A.1.97.3. 三氟甲烷磺酸3-乙氧基-1-氟萘-2-基酯

使用3-乙氧基-1-氟萘-2-醇,根据以上A.1.3.3.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.13\text{min}$ ; 未电离。

[0526] A.1.97.4. 3-乙氧基-1-氟萘-2-醇

使用3-乙氧基-1-氟-2-(甲氧基甲氧基)萘,根据以上A.1.19.4.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.91\text{min}$ ; 未电离。

[0527] A.1.97.5. 3-乙氧基-1-氟-2-(甲氧基甲氧基)萘

使用1-溴-3-乙氧基-2-(甲氧基甲氧基)萘,根据以上A.1.20.5.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.01\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=251.23$ 。

[0528] A.1.97.6. 1-溴-3-乙氧基-2-(甲氧基甲氧基)萘

使用2-乙氧基-3-(甲氧基甲氧基)萘,根据以上A.1.21.5.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.07\text{min}$ ; 未电离。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz, d6-DMSO)  $\delta$ : 8.02-8.05 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 4.21 (q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (s, 3H), 1.44 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。

[0529] A.1.97.7. 2-乙氧基-3-(甲氧基甲氧基)萘

使用2-羟基-3-乙氧基萘,根据以上A.1.19.6.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.96\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=233.37$

[0530] A.1.98. 6-氯-N-(2-(3-乙氧基-1-甲基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(3-乙氧基-1-甲基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐,根据以上A.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.10\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=342.31$ 。

[0531] A.1.98.1. 2-(3-乙氧基-1-甲基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐

使用(2-(3-乙氧基-1-甲基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,根据以上A.1.1.1.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.72\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=230.42$ 。

[0532] A.1.98.2. (2-(3-乙氧基-1-甲基萘-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

使用三氟甲烷磺酸3-乙氧基-1-甲基萘-2-基酯,根据以上A.1.1.2.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.14\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=330.31$ 。

[0533] A.1.98.3. 三氟甲烷磺酸3-乙氧基-1-甲基萘-2-基酯

使用3-乙氧基-1-甲基萘-2-醇,根据以上A.1.3.3.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=1.16\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=335.07$ 。

[0534] A.1.98.4. 3-乙氧基-1-甲基萘-2-醇

使用3-乙氧基-1-甲基-2-(甲氧基甲氧基)萘,根据以上A.1.19.4.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.97\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202.3$ 。

[0535] A.1.98.5. 3-乙氧基-1-甲基-2-(甲氧基甲氧基)萘

使用1-溴-3-乙氧基-2-(甲氧基甲氧基)萘(A.1.97.6.),根据以上A.1.20.5.中描述的程序制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.07\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 247.34$ 。

[0536] A.1.99. 6-氯-N-(2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(3.970g,17.10mmol)于2-丙醇(170mL)中的溶液中添加TEA(8.35mL,60.00mmol)及4,6-二氯嘧啶(3.063g,20.60mmol)。在氮气下使混合物回流(90℃)1.5小时且接着进行第二次添加4,6-二氯嘧啶(2.547g,17.10mmol)。在氮气下使反应混合物再回流(90℃)4小时且使其冷却至室温。在减压下部分移除溶剂,添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且接着合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷/EtOAc=7/3至EtOAc)纯化,得到呈黄色固体状的6-氯-N-(2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺(4.96g,94%)。LC-MS B:  $t_R = 0.99\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308.12$ 。

[0537] A.1.99.1. 2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

向(2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(12.090g,40.00mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(100.0mL,400.0mmol)且在室温下搅拌混合物2小时。接着在减压下浓缩反应混合物,得到呈无色固体状的2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐,其在高真空中进一步干燥(5.030g,54%)。LC-MS B:  $t_R = 0.60\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 196.19$ 。

[0538] A.1.99.2. (2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气将5-溴-7-氟苯并[b]噻吩(10.222g,44.20mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(12.861g,48.70mmol)及碳酸铯(43.237g,133.00mmol)于甲苯(120mL)及水(40mL)中的混合物脱气三次。接着添加乙酸钯(II)(497mg,2.21mmol)及RuPhos(2.173g,4.42mmol)且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈浅黄色固体状的(2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(12.09g,93%)。LC-MS B:  $t_R = 1.04\text{min}$ ; 未电离。

[0539] A.1.99.3. 5-溴-7-氟苯并[b]噻吩

在氮气下,将粗5-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸(19.350g,64.50mmol)及氧化铜(I)(5.033g,35.20mmol)于DMF(200mL)中的混合物加热至140℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且经硅藻土过滤以移除铜盐,用Et<sub>2</sub>O洗涤该等铜盐。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离滤液及各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈无色固体状的5-溴-7-氟苯并[b]噻吩(11.985g,80%)。LC-MS B:  $t_R = 1.02\text{min}$ ; 未电离。

[0540] A.1.99.4. 5-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸

用氢氧化锂(5.998g,250.00mmol)逐份处理粗物5-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(24.140g,64.50mmol)于THF(180mL)、MeOH(23mL)及水(58mL)中的混合物。在室温下搅拌所得混合物1小时。接着通过添加2M HCl水溶液酸化经冷却(0℃)的反应混合物且在减压下移

除有机溶剂。过滤所得悬浮液且所得固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈无色固体状的粗5-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸(19.350g,定量)。LC-MS B: $t_R=0.91\text{min}$ ;未电离。

[0541] A.1.99.5. 5-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向经冷却( $0^\circ\text{C}$ )的5-溴-2,3-二氟苯甲醛(15.000g,64.50mmol)及碳酸钾(13.640g,96.70mmol)于DMF(150mL)中的混合物中逐滴添加2-巯基乙酸甲酯(7.28mL,77.40mmol)且在室温下搅拌所得混合物1小时。接着用水处理反应混合物且在室温下搅拌15分钟。过滤所得悬浮液且所得固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈无色固体状的粗5-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(24.140g,定量)。LC-MS B: $t_R=1.06\text{min}$ ;未电离。

[0542] A.1.100. 6-氯-N-(2-(7-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(7-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(468mg,1.81mmol)于2-丙醇(20mL)中的溶液中添加TEA(0.88mL,6.34mmol)及4,6-二氯嘧啶(324mg,2.17mmol)。在氮气下使混合物回流( $90^\circ\text{C}$ )1.5小时。使反应混合物冷却至室温,添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色固体状的6-氯-N-(2-(7-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺。LC-MS B: $t_R=1.04\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=324.05。

[0543] A.1.100.1. 2-(7-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

向(2-(7-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(568mg,1.77mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(4.5mL,18.0mmol)且在室温下搅拌混合物隔夜。接着在减压下浓缩反应混合物,得到呈无色固体状的2-(7-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(468mg,定量)。LC-MS B: $t_R=0.62\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=212.10。

[0544] A.1.100.2. (2-(7-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气使5-溴-7-氯苯并[b]噻吩(672mg,2.52mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(734mg,2.78mmol)及碳酸铯(2.468g,7.57mmol)于甲苯(20mL)及水(7mL)中的混合物脱气三次。添加乙酸钯(II)(28.4mg,0.12mmol)及RuPhos(124mg,0.25mmol)且在氮气下将所得混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈黄色固体状的(2-(7-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(568mg,72%)。LC-MS B: $t_R=1.06\text{min}$ ;未电离。

[0545] A.1.100.3. 5-溴-7-氯苯并[b]噻吩

在氮气下,将5-溴-7-氯苯并[b]噻吩-2-甲酸(1.004g,3.41mmol)及氧化铜(I)(1.903g,13.30mmol)于DMF(17mL)中的混合物加热至140℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且经硅藻土过滤以移除铜盐,用Et<sub>2</sub>O洗涤该等铜盐。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离滤液及各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色固体状的5-溴-7-氯苯并[b]噻吩(672mg,80%)。LC-MS B: $t_R=1.05\text{min}$ ;未电离。

[0546] A.1.100.4. 5-溴-7-氯苯并[b]噻吩-2-甲酸

用氢氧化锂(259mg,10.80mmol)逐份处理5-溴-7-氯苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(1.137g,3.61mmol)于THF(30mL)、MeOH(4mL)及水(10mL)中的混合物。在室温下搅拌所得混合物1小时。接着通过添加2M HCl水溶液酸化经冷却( $0^\circ\text{C}$ )的反应混合物且在减压下移除有

机溶剂。过滤所得悬浮液且所得固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈米色固体状的5-溴-7-氯苯并[b]噻吩-2-甲酸(1.003g,95%)。LC-MS B: $t_R=0.95\text{min}$ ;未电离。

[0547] A.1.100.5. 5-溴-7-氯苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向经冷却(0℃)的5-溴-3-氯-2-氟苯甲醛(1.000g,4.13mmol)及碳酸钾(873mg,6.19mmol)于DMF(10mL)中的混合物中逐滴添加2-巯基乙酸甲酯(0.466mL,4.95mmol)且在室温下搅拌所得混合物1.5小时且接着在60℃下搅拌1小时。用水处理反应混合物且在室温下搅拌15分钟。过滤所得悬浮液且所得固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈无色固体状的5-溴-7-氯苯并[b]噻吩-2-甲酸(1.137g,90%)。LC-MS B: $t_R=1.11\text{min}$ ;未电离。

[0548] A.1.101. 6-氯-N-(2-(7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(1.985g,8.72mmol)于2-丙醇(40mL)中的溶液中添加TEA(4.25mL,30.50mmol)及4,6-二氯嘧啶(1.558g,10.50mmol)。在氮气下使混合物回流(90℃)2.5小时。使反应混合物冷却至室温,添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色固体状的6-氯-N-(2-(7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺(2.379g,90%)。LC-MS B: $t_R=1.02\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=304.15。

[0549] A.1.101.1. 2-(7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

向(2-(7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.882g,9.89mmol)于DCM(25mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(25.0mL,100.0mmol)且在室温下搅拌混合物1小时。接着反应混合物在冰浴中冷却15分钟且滤出所得固体且在高真空中进一步干燥,得到呈无色固体状的2-(7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(1.985g,88%)。LC-MS B: $t_R=0.60\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=192.30。

[0550] A.1.101.2. (2-(7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气将5-溴-7-甲基苯并[b]噻吩(2.360g,9.91mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(2.882g,10.90mmol)及碳酸铯(9.689g,29.70mmol)于甲苯(24mL)及水(12mL)中的混合物脱气三次。接着添加乙酸钯(II)(111mg,0.49mmol)及RuPhos(487mg,0.99mmol)且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈黄色固体状的(2-(7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.882g,99%)。LC-MS B: $t_R=1.05\text{min}$ ;未电离。

[0551] A.1.101.3. 5-溴-7-甲基苯并[b]噻吩

在氮气下,将5-溴-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸(3.440g,12.70mmol)及氧化铜(I)(1.812g,12.70mmol)于DMF(40mL)中的混合物加热至140℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且经硅藻土过滤以移除铜盐,用Et<sub>2</sub>O洗涤该等铜盐。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离滤液及各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈透明油状的5-溴-7-甲基苯并[b]噻吩(2.361g,82%)。LC-MS B: $t_R=1.04\text{min}$ ;未电离。

[0552] A.1.101.4. 5-溴-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸

用氢氧化锂(1.002g,41.80mmol)逐份处理5-溴-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(4.000g,13.50mmol)于THF(60mL)、MeOH(8mL)及水(20mL)中的混合物。在室温下搅拌所得

混合物1小时。接着通过添加2MHC1水溶液酸化经冷却(0℃)的反应混合物且在减压下移除有机溶剂。过滤所得悬浮液且所得固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈灰白色固体状的粗5-溴-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸(3.442g,94%)。LC-MS B: $t_R=0.93\text{min}$ ;未电离。

[0553] A.1.101.5. 5-溴-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向经冷却(0℃)的5-溴-2-氟-3-甲基苯甲醛(3.000g,13.50mmol)及碳酸钾(2.865g,20.30mmol)于DMF(25mL)中的悬浮液中逐滴添加2-巯基乙酸甲酯(1.53mL,16.30mmol)且在室温下搅拌混合物1小时且接着在60℃下搅拌3小时。用水处理反应混合物且在室温下搅拌15分钟。过滤所得悬浮液且所得固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈灰白色固体状的粗5-溴-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(4.000g,定量)。LC-MS B: $t_R=1.08\text{min}$ ;未电离。

[0554] A.1.102. 6-氯-N-(2-(7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(0.986g,3.77mmol)于2-丙醇(20mL)中的溶液中添加TEA(1.84mL,13.20mmol)及4,6-二氯嘧啶(0.673g,4.52mmol)。在氮气下使所得混合物回流(90℃)1.5小时。使反应混合物冷却至室温,添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈灰白色固体状的6-氯-N-(2-(7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺(1.141g,90%)。LC-MS B: $t_R=1.03\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=337.98。

[0555] A.1.102.1. 2-(7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

向(2-(7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.398g,4.28mmol)于DCM(11mL)中的溶液中添加含4M HC1的二噁烷(11.0mL,44.0mmol)且在室温下搅拌混合物1小时。接着在减压下使反应混合物浓缩至干燥,得到呈浅黄色固体状的2-(7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(0.986g,88%)。LC-MS B: $t_R=0.64\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=226.21。

[0556] A.1.102.2. (2-(7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气将5-溴-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩(1.413g,5.41mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(1.573g,5.95mmol)及碳酸铯(5.289g,16.20mmol)于甲苯(24mL)及水(12mL)中的混合物脱气三次。添加乙酸钯(II)(60.8mg,0.27mmol)及RuPhos(266mg,0.54mmol)且在氮气下将所得混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈浅黄色固体状的(2-(7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.398g,79%)。LC-MS B: $t_R=1.06\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=326.19。

[0557] A.1.102.3. 5-溴-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩

在氮气下,将粗5-溴-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸(4.082g,12.70mmol)及氧化铜(I)(1.915g,13.40mmol)于DMF(40mL)中的混合物加热至140℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且经硅藻土过滤以移除铜盐,用Et<sub>2</sub>O洗涤该等铜盐。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离滤液及各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1)纯化,得到呈黄色固体状的5-溴-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩(1.413g,42%)。LC-MS B: $t_R=1.03\text{min}$ ;未电离。

## [0558] A.1.102.4. 5-溴-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸

用氢氧化锂 (0.915g, 38.20mmol) 逐份处理5-溴-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯 (4.066g, 12.70mmol) 于THF (60mL)、MeOH (8mL) 及水 (20mL) 中的混合物。在室温下搅拌所得混合物1小时。接着通过添加2M HCl水溶液酸化经冷却 (0°C) 的反应混合物且在减压下移除有机溶剂。过滤所得悬浮液且经分离的固体用水洗涤且在高真空中干燥, 得到呈灰白色固体状的粗5-溴-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸 (4.082g, 定量)。LC-MS B:  $t_R = 0.92\text{min}$ ; 未电离。

## [0559] A.1.102.5. 5-溴-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向经冷却 (0°C) 的5-溴-2,3-二氟-4-甲氧基苯甲醛 (3.635g, 13.70mmol) 及碳酸钾 (2.904g, 20.60mmol) 于DMF (30mL) 中的悬浮液中逐滴添加2-巯基乙酸甲酯 (1.55mL, 16.50mmol) 且在室温下搅拌混合物1小时且接着加热至60°C保持1.5小时。使反应混合物冷却至室温, 添加水且在室温下搅拌所得悬浮液15分钟。在过滤之后, 所得固体用水洗涤且在高真空中干燥, 得到呈无色固体状的5-溴-7-氟-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯 (4.066g, 93%)。LC-MS B:  $t_R = 1.08\text{min}$ ; 未电离。

## [0560] A.1.102.6. 5-溴-2,3-二氟-4-甲氧基苯甲醛

在室温下, 向5-溴-2,3-二氟-4-羟基苯甲醛 (4.700g, 19.10mmol) 于无水DMF (50mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (7.475g, 22.90mmol) 及碘甲烷 (2.40mL, 38.20mmol) 且在氮气下, 在室温下搅拌所得混合物隔夜。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1) 纯化, 得到呈灰白色固体状的5-溴-2,3-二氟-4-甲氧基苯甲醛 (3.635g, 76%)。LC-MS B:  $t_R = 0.92\text{min}$ ; 未电离。

## [0561] A.1.102.7. 5-溴-2,3-二氟-4-羟基苯甲醛

用N-溴丁二酰亚胺 (5.220g, 29.30mmol) 于无水DCM (130mL) 中的溶液逐滴处理经冷却 (0°C) 的2,3-二氟-4-羟基苯甲醛 (4.600g, 27.90mmol) 及二异丙胺 (0.391mL, 2.79mmol) 于无水DCM (20mL) 中的溶液。在氮气下, 在0°C下再搅拌所得混合物1小时。添加水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1) 纯化, 得到呈米色固体状的5-溴-2,3-二氟-4-羟基苯甲醛 (4.575g, 69%)。LC-MS B:  $t_R = 0.77\text{min}$ ; 未电离。

## [0562] A.1.103. 6-氯-N-(2-(3-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下, 向2-(3-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙基-1-胺盐酸盐 (0.537g, 1.94mmol) 于2-丙醇 (15mL) 中的溶液中添加TEA (0.947mL, 6.80mmol) 及4,6-二氯嘧啶 (0.347g, 2.33mmol) 且在氮气下使混合物回流 (90°C) 2小时。使反应混合物冷却至室温, 添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且接着合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1) 纯化, 得到呈浅黄色固体状的6-氯-N-(2-(3-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺 (0.574g, 91%)。LC-MS B:  $t_R = 1.04\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324.03$ 。

## [0563] A.1.103.1. 2-(3-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙基-1-胺盐酸盐

向 (2-(3-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (943mg, 2.57mmol) 于DCM (15mL) 中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷 (6.5mL, 26.0mmol) 且在室温下搅拌混合物2小时。接着, 反应混合物在冰浴中冷却15分钟且滤出所得固体且在高真空中进一步干燥, 得到呈浅橙色

固体状的2-(3-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(537mg,84%)。LC-MS B: $t_R=0.63\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=212.16$ 。

[0564] A.1.103.2. (2-(3-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气将5-溴-3-氯苯并[b]噻吩(1.275g,3.78mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(0.957g,3.81mmol)及碳酸铯(3.690g,11.30mmol)于甲苯(24mL)及水(12mL)中的混合物脱气三次。接着添加乙酸钯(II)(42.4mg,0.18mmol)及RuPhos(185mg,0.37mmol)且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈浅黄色固体状的(2-(3-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.943g,80%)。LC-MS B: $t_R=1.06\text{min}$ ;未电离。

[0565] A.1.103.3. 5-溴-3-氯苯并[b]噻吩

在氮气下,将5-溴-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酸(1.529g,3.89mmol)及氧化铜(I)(0.278g,1.95mmol)于DMF(35mL)中的混合物加热至140℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且经硅藻土过滤以移除铜盐,用Et<sub>2</sub>O洗涤该等铜盐。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离滤液及各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈无色固体状的5-溴-3-氯苯并[b]噻吩(1.275g,96%)。LC-MS B: $t_R=1.06\text{min}$ ;未电离。

[0566] A.1.103.4. 5-溴-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酸

用氢氧化锂(0.334g,13.70mmol)逐份处理5-溴-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(1.604g,4.56mmol)于THF(44mL)、MeOH(5mL)及水(15mL)中的溶液且在室温下搅拌混合物1小时。接着通过添加2M HCl水溶液酸化经冷却(0℃)的反应混合物且在减压下移除有机溶剂。过滤所得悬浮液且所得固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈浅黄色固体状的粗5-溴-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酸(1.529g,82%)。LC-MS B: $t_R=0.93\text{min}$ ;未电离。

[0567] A.1.103.5. 5-溴-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向3-氨基-5-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(4.000g,13.30mmol)于无水MeCN(70mL)中的溶液中添加氯化铜(II)(1.841g,13.30mmol)且在氮气下将混合物加热至45℃。接着逐滴添加亚硝酸叔丁酯(1.74mL,14.60mmol)于无水MeCN(2mL)中的溶液且在氮气下,在45℃下加热所得混合物1小时。接着使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩至干燥。添加DCM,通过过滤移除固体且在减压下将滤液浓缩至干燥。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1)纯化,得到呈黄色固体状的5-溴-3-氯苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(1.604g,40%)。LC-MS B: $t_R=1.09\text{min}$ ;未电离。

[0568] A.1.104. 6-氯-N-(2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(1.109g,4.79mmol)于2-丙醇(24mL)中的溶液中添加TEA(1.67mL,12.00mmol)及4,6-二氯嘧啶(0.856g,5.74mmol)且在氮气下使混合物(90℃)1小时。接着使反应混合物冷却至室温,添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化,得到呈无色固体状的6-氯-N-(2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺(1.269g,86%)。LC-MS B: $t_R=1.00\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=308.13$ 。

[0569] A.1.104.1. 2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

向(2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.620g,5.48mmol)于DCM(27mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(8.2mL,32.8mmol)且在室温下搅拌混合物隔夜。接着过滤反应混合物,得到呈无色固体状的2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐,其在高真空中进一步干燥(1.109g,87%)。LC-MS B: $t_R=0.57\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=196.07$ 。

[0570] A.1.104.2. (2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气将三氟甲烷磺酸4-氟苯并[b]噻吩-5-基酯(2.160g,7.19mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(1.987g,7.91mmol)及碳酸铯(7.032g,21.60mmol)于甲苯(34mL)及水(8.5mL)中的混合物脱气三次。接着添加乙酸钯(II)(80.8mg,0.36mmol)及RuPhos(353mg,0.71mmol)且在氮气下将混合物加热至95°C隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状的(2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.620g,76%)。LC-MS B: $t_R=1.02\text{min}$ ; 未电离。

[0571] A.1.104.3. 三氟甲烷磺酸4-氟苯并[b]噻吩-5-基酯

在室温下,用1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(3.167g,8.78mmol)逐份处理4-氟苯并[b]噻吩-5-醇(1.230g,7.31mmol)及TEA(2.65mL,19.00mmol)于无水DCM(38mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌混合物隔夜。接着在减压下将反应混合物浓缩至干燥。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色固体状的三氟甲烷磺酸4-氟苯并[b]噻吩-5-基酯(2.160g,98%)。LC-MS B: $t_R=1.10\text{min}$ ; 未电离。

[0572] A.1.104.4. 4-氟苯并[b]噻吩-5-醇

用12M HCl水溶液(1.64mL; 19.68mmol)处理4-氟-5-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩(2.050g,9.84mmol)于MeOH(22mL)及DCM(22mL)中的混合物且在室温下搅拌所得悬浮液隔夜。添加水及DCM且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/2)纯化,得到呈橙色油状的4-氟苯并[b]噻吩-5-醇(1.230g,74%)。LC-MS B: $t_R=0.77\text{min}$ ; 未电离。

[0573] A.1.104.5. 4-氟-5-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩

向经冷却(-78°C)的4-溴-5-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩(2.730g,9.99mmol; A.1.95.6.中描述的制剂)于无水Et<sub>2</sub>O(100mL)中的溶液中逐滴添加BuLi溶液(1.6M于己烷中,6.20mL,9.92mmol)且在氮气下,在-78°C下再搅拌混合物10分钟。向前述混合物中逐滴添加N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺(3.249g,9.99mmol)于无水THF(100mL)中的溶液且在氮气下,在-78°C下继续搅拌25分钟。接着,用水逐滴处理经冷却(0°C)的反应混合物且使其升温至室温。添加EtOAc且分离各层。用EtOAc萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状的4-氟-5-(甲氧基甲氧基)苯并[b]噻吩(1.906g,90%)。LC-MS B: $t_R=0.93\text{min}$ ; 未电离。

[0574] A.1.105. 6-氯-N-(2-(7-甲基苯并[b]噻吩-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(7-甲基苯并[b]噻吩-6-基)乙-1-胺盐酸盐(0.448g,1.97mmol)于2-丙醇(10mL)中的溶液中添加TEA(0.685mL,4.92mmol)及4,6-二氯嘧啶(0.352g,2.36mmol)且在氮气下使所得混合物回流(90°C)4小时。使反应混合物冷却至室温,添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下

浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化,得到呈无色固体状的6-氯-N-(2-(7-甲基苯并[b]噻吩-6-基)乙基)嘧啶-4-胺(0.302g,51%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.02min;[M+H]<sup>+</sup>=304.21。

[0575] A.1.105.1. 2-(7-甲基苯并[b]噻吩-6-基)乙-1-胺盐酸盐

向(2-(7-甲基苯并[b]噻吩-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.362g,1.24mmol)于DCM(12mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(1.86mL,7.44mmol)且在室温下搅拌混合物2小时。接着在减压下浓缩反应混合物,得到呈无色固体状的2-(7-甲基苯并[b]噻吩-6-基)乙-1-胺盐酸盐,其在高真空中进一步干燥(0.254g,90%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.59min;[M+H]<sup>+</sup>=192.19。

[0576] A.1.105.2. (2-(7-甲基苯并[b]噻吩-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气将6-溴-7-甲基苯并[b]噻吩(0.338g,1.49mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(0.411g,1.64mmol)及碳酸铯(1.456g,4.47mmol)于甲苯(8mL)及水(2mL)中的混合物脱气三次。接着添加乙酸钯(II)(16.7mg,0.074mmol)及RuPhos(73.2mg,0.14mmol)且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状的(2-(7-甲基苯并[b]噻吩-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.362g,83%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.05min;未电离。

[0577] A.1.105.3. 6-溴-7-甲基苯并[b]噻吩

在氮气下,将6-溴-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸(0.492g,1.81mmol)及氧化铜(I)(64.9mg,0.45mmol)于DMF(9mL)中的混合物加热至140℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且经硅藻土过滤以移除铜盐,用Et<sub>2</sub>O洗涤该等铜盐。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离滤液及各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=9/1)纯化,得到呈黄色油状的6-溴-7-甲基苯并[b]噻吩(0.338g,82%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.04min;未电离。

[0578] A.1.105.4. 6-溴-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸

用氢氧化锂(0.131g,5.49mmol)逐份处理6-溴-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(0.538g,1.83mmol)于THF(15mL)、MeOH(1.5mL)及水(5mL)中的混合物且在室温下搅拌所得混合物45分钟。接着通过添加2M HCl水溶液酸化经冷却(0℃)的反应混合物且在减压下移除有机溶剂。过滤所得悬浮液且所得固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈无色固体状的6-溴-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸(0.492g,99%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.92min;未电离。

[0579] A.1.105.5. 6-溴-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向经冷却(0℃)的4-溴-2-氟-3-甲基苯甲醛(1.638g,7.40mmol)及碳酸钾(1.565g,11.10mmol)于DMF(20mL)中的混合物中逐滴添加2-巯基乙酸甲酯(0.835mL,8.88mmol)且在氮气下,在室温下搅拌所得混合物1小时。添加水及EtOAc且分离各层。用EtOAc萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈无色固体状的6-溴-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(0.538g,26%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.08min;未电离。

[0580] A.1.105.6. 4-溴-2-氟-3-甲基苯甲醛

向经冷却(0℃)的氯铬酸吡啶(2.509g,11.60mmol)于无水DCM(30mL)中的悬浮液中添加(4-溴-2-氟-3-甲基苯基)甲醇(1.700g,7.76mmol)于无水DCM(25mL)中的溶液且在氮气

下,在0℃下搅拌所得混合物15分钟且接着在室温下搅拌4小时。接着反应混合物经硅藻土过滤,用DCM洗涤且在减压下浓缩滤液。通过FC (DCM) 纯化,得到呈无色固体状的4-溴-2-氟-3-甲基苯甲醛 (1.638g, 97%)。LC-MS B:  $t_R$ =0.92min; 未电离。

[0581] A.1.105.7. (4-溴-2-氟-3-甲基苯基) 甲醇

向经冷却 (-78℃) 的4-溴-2-氟-3-甲基苯甲酸甲酯 (2.000g, 7.85mmol) 于无水甲苯 (55mL) 中的溶液中逐滴添加氯化二异丁基铝溶液 (1M于甲苯中, 23.6mL, 23.6mmol)。在氮气下, 在-78℃下再搅拌所得混合物45分钟且接着在0℃下搅拌30分钟。相继用水 (22mL) 及2.8N NaOH水溶液 (0.5mL) 处理经冷却的反应混合物且在室温下继续搅拌1小时。添加EtOAc及水, 分离各层且用EtOAc萃取水层两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈无色固体状的 (4-溴-2-氟-3-甲基苯基) 甲醇, 其在高真空中进一步干燥 (1.700g, 99%)。LC-MS B:  $t_R$ =0.81min; 未电离。

[0582] A.1.106. 6-氯-N- (2- (7- (二氟甲氧基) -2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯-6-基) 乙基) 噻啶-4-胺

在室温下,向2- (7- (二氟甲氧基) -2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯-6-基) 乙-1-胺盐酸盐 (1.000g, 3.55mmol) 于2-丙醇 (20mL) 中的溶液中添加TEA (1.24mL, 8.88mmol) 及4,6-二氯噻啶 (0.635g, 4.26mmol) 且在氮气下使所得混合物回流 (95℃) 2.5小时。使反应混合物冷却至室温,添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC (自庚烷至EtOAc) 纯化, 得到呈无色固体状的6-氯-N- (2- (7- (二氟甲氧基) -2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯-6-基) 乙基) 噻啶-4-胺 (1.290g, 定量)。LC-MSB:  $t_R$ =0.95min;  $[M+H]^+$ =358.07。

[0583] A.1.106.1. 2- (7- (二氟甲氧基) -2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯-6-基) 乙-1-胺盐酸盐

向 (2- (7- (二氟甲氧基) -2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯-6-基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.970g, 5.70mmol) 于DCM (25mL) 中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷 (8.55mL, 34.20mmol) 且在室温下搅拌混合物1.5小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到呈无色固体状的2- (7- (二氟甲氧基) -2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯-6-基) 乙-1-胺盐酸盐, 其在高真空中进一步干燥 (1.480g, 92%)。LC-MS B:  $t_R$ =0.54min;  $[M+H]^+$ =246.10。

[0584] A.1.106.2. (2- (7- (二氟甲氧基) -2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯-6-基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯

用氮气将6-溴-7- (二氟甲氧基) -2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯 (1.900g, 6.76mmol)、(2- ((叔丁氧基羰基) 氨基) 乙基) 三氟硼酸钾 (1.867g, 7.44mmol) 及碳酸铯 (6.608g, 20.30mmol) 于甲苯 (45mL) 及水 (15mL) 中的混合物脱气三次。接着添加乙酸钯 (II) (76mg, 0.33mmol) 及RuPhos (332mg, 0.67mmol) 且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温, 添加水且用EtOAc萃取混合物两次。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1) 纯化, 得到呈淡黄色固体状的 (2- (7- (二氟甲氧基) -2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯-6-基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.970g, 84%)。LC-MS B:  $t_R$ =0.99min; 未电离。

[0585] A.1.106.3. 6-溴-7- (二氟甲氧基) -2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯

向经冷却 (0℃) 的7-溴-2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧杂环己烯-6-醇 (1.850g,

8.01mmol) 于 MeCN (45mL) 及水 (45mL) 中的溶液中添加氢氧化钾 (8.986g, 160.00mmol) 且在室温下搅拌混合物30分钟。使所得混合物冷却至-30℃, 一次性用(溴二氟甲基)膦酸二乙酯 (2.9mL, 16.00mmol) 处理且在室温下搅拌75分钟。用Et<sub>2</sub>O稀释反应混合物, 分离各层且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。合并的有机层相继用1M NaOH水溶液、水及盐水洗涤且接着经无水MgSO<sub>4</sub>, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/7) 纯化, 得到呈无色固体状的6-溴-7-(二氟甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯 (1.900g, 84%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.96min; 未电离。

[0586] A.1.106.4. 7-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇

在室温下, 向2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇 (5.000g, 31.20mmol) 于无水DMF (50mL) 中的溶液中逐份添加N-溴丁二酰亚胺 (5.557g, 31.22mmol) 且在氮气下, 在室温下搅拌混合物2小时。进行第二次添加N-溴丁二酰亚胺 (1.111g, 6.24mmol) 且在氮气下, 在室温下再搅拌所得混合物30分钟。反应混合物用水处理且用Et<sub>2</sub>O/EtOAc萃取三次。合并的有机层用水及盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/2) 纯化, 得到呈红色油状的7-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇 (4.120g, 57%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.75min; 未电离。

[0587] A.1.107. 6-氯-N-(2-(7-((三异丙基硅烷基)乙炔基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下, 向2-(7-((三异丙基硅烷基)乙炔基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺 (0.770g, 2.14mmol) 于2-丙醇 (21mL) 中的溶液中添加TEA (0.745mL, 5.35mmol) 及4,6-二氯嘧啶 (0.383g, 2.57mmol) 且在氮气下使所得混合物回流 (90℃) 2小时。使反应混合物冷却至室温, 添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc) 纯化, 得到呈淡黄色油状的6-氯-N-(2-(7-((三异丙基硅烷基)乙炔基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺 (0.723g, 72%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=1.29min; [M+H]<sup>+</sup>=472.21。

[0588] A.1.107.1. 2-(7-((三异丙基硅烷基)乙炔基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺

向(2-(7-((三异丙基硅烷基)乙炔基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (0.870g, 1.89mmol) 于MeOH (9.5mL) 中的溶液中添加氯三甲基硅烷 (1.21mL, 9.46mmol) 且在室温下搅拌混合物4.5小时。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液小心地处理反应混合物且用DCM萃取所得混合物三次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈橙色油状的2-(7-((三异丙基硅烷基)乙炔基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺 (0.679g, 99%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.92min; [M+H]<sup>+</sup>=360.20。

[0589] A.1.107.2. (2-(7-((三异丙基硅烷基)乙炔基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

向(2-(7-碘基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (1.340g, 3.31mmol) 于TEA (22mL) 中的溶液中相继添加碘化铜 (I) (88mg, 0.46mmol) 及PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (117mg, 0.16mmol) 且用氮气使所得混合物脱气。接着添加(三异丙基硅烷基)乙炔 (1.48mL, 6.61mmol) 且在氮气下将混合物加热至50℃保持2小时。经硅藻土过滤反应混合物

且在减压下浓缩滤液。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈黄色油状的(2-(7-((三异丙基硅烷基)乙炔基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.060g,70%)。LC-MS B: $t_R=1.30\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=460.28$ 。

[0590] A.1.107.3. (2-(7-碘基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用N-碘代丁二酰亚胺(3.222g,13.60mmol)处理(2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.950g,3.40mmol)于MeCN(9mL)及水(9mL)中的溶液且在室温下搅拌混合物2小时。反应混合物用饱和硫代硫酸钠水溶液处理且用EtOAc萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/7)纯化,得到呈灰白色固体状的(2-(7-碘基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.340g,定量)。LC-MS B: $t_R=1.01\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=406.05$ 。

[0591] A.1.107.4. (2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气将6-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(1.081g,4.87mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(1.417g,5.36mmol)及碳酸铯(4.764g,14.60mmol)于甲苯(33mL)及水(11mL)中的混合物脱气三次。添加乙酸钯(II)(54.8mg,0.244mmol)及RuPhos(239mg,0.48mmol)且在氮气下将混合物加热至90℃保持4小时。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈淡黄色固体状的(2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.230g,90%)。LC-MS B: $t_R=0.91\text{min}$ ; 未电离。

[0592] A.1.108. 6-氯-N-(2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺盐酸盐(0.300g,1.16mmol)于2-丙醇(20mL)中的溶液中添加TEA(0.40mL,2.89mmol)及4,6-二氯嘧啶(0.206g,1.39mmol)且在氮气下使混合物回流(95℃)2小时。接着,使反应混合物冷却至室温,添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化,得到呈无色固体状的6-氯-N-(2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺(0.343g,88%)。LC-MSB: $t_R=0.98\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=336.14$ 。

[0593] A.1.108.1. 2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺盐酸盐

向(2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.520g,4.70mmol)于DCM(25mL)中的溶液中添加含4M HC1的二噁烷(7.0mL,28.0mmol)且在室温下搅拌混合物隔夜。在减压下浓缩反应混合物且在DCM中湿磨所得固体。过滤固体,用DCM洗涤且在高真空中干燥,得到呈无色固体状的2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺盐酸盐(0.625g,51%)。LC-MS B: $t_R=0.57\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=224.26$ 。

[0594] A.1.108.2. (2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气将三氟甲烷磺酸7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基酯(1.600g,4.87mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(1.417g,5.36mmol)及碳酸铯(4.764g,14.60mmol)于甲苯(33mL)及水(11mL)中的混合物脱气三次。添加乙酸钯(II)(54.8mg,0.24mmol)及RuPhos(239mg,0.48mmol)且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色固体状的(2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.520g,96%)。LC-MS B:  $t_R$ =1.01min; [M+H]<sup>+</sup>=324.22。

[0595] A.1.108.3. 三氟甲烷磺酸7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基酯

在室温下,用1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(2.516g,6.97mmol)逐份处理7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇(1.140g,5.81mmol)及TEA(2.11mL,15.10mmol)于无水DCM(54mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌混合物隔夜。反应混合物在减压下浓缩至干燥且通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)进行后续纯化,得到呈无色油状的三氟甲烷磺酸7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基酯(1.600g,84%)。LC-MS B:  $t_R$ =1.07min; 未电离。

[0596] A.1.108.4. 7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇

用12M HCl水溶液(1.0mL; 12.0mmol)处理7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(1.423g,5.92)于MeOH(13mL)及DCM(13mL)中的混合物且在室温下搅拌所得悬浮液隔夜。添加水及DCM且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化,得到呈无色固体状的7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇(1.140g,98%)。LC-MS B:  $t_R$ =0.74min; 未电离。

[0597] A.1.108.5. 7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯

用氮气将5-溴-7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(0.909g,2.98mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.941g,8.94mmol)于DMF(13mL)中的混合物脱气。添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(344mg,0.29mmol)及2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(2,4,6-trimethyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinane)(393mg,3.10mmol)且混合物再用氮气脱气。接着,在氮气下将所得混合物加热至90℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且用Et<sub>2</sub>O及水稀释。分离各层且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色油状的7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(0.599g,84%)。LC-MS B:  $t_R$ =0.84min; [M+H]<sup>+</sup>=241.16。

[0598] A.1.108.6. 5-溴-7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯

用氢化钠(于矿物油中的60%分散液,501mg,12.50mmol)逐份处理经冷却(0℃)的5-

溴-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇(2.516g,9.64mmol)于无水DMF(24mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌混合物15分钟。经冷却(0℃)的混合物用氯甲基甲醚(1.46mL,19.30mmol)处理且接着在氮气下,在室温下搅拌隔夜。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。有机层用水洗涤两次,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色油状的5-溴-7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(2.360g,80%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.87min;未电离。

[0599] A.1.108.7. 5-溴-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇

用N-溴丁二酰亚胺(2.998g,16.80mmol)于无水DCM(80mL)中的溶液处理经冷却(0℃)的7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇(2.790g,15.30mmol)于无水DCM(20mL)中的溶液且在氮气下,在0℃下搅拌混合物5分钟。添加水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈淡橙色固体状的5-溴-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇(2.353g,59%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.75min;未电离。

[0600] A.1.108.8. 7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇

向经冷却(0℃)的7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛(5.000g,25.70mmol)于无水DCM(100mL)中的溶液中添加3-氯过苯甲酸(11.541g,51.50mmol)且在氮气下,在室温下搅拌所得混合物隔夜。反应混合物经硅藻土过滤,用DCM洗涤且滤液在减压下浓缩至干燥。添加MeOH及4N NaOH水溶液(56mL)且在室温下搅拌所得混合物1.5小时。在减压下移除MeOH且残余物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液稀释且用EtOAc萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化,得到呈黄色油状的7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇(3.030g,65%)。LC-MSB:t<sub>R</sub>=0.61min;未电离。

[0601] A.1.109. 6-氯-N-(2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺盐酸盐(0.120g,0.44mmol)于2-丙醇(10mL)中的溶液中添加TEA(0.158mL,1.14mmol)及4,6-二氯嘧啶(81.4mg,0.54mmol)且在氮气下使混合物回流(90℃)3小时。使反应混合物冷却至室温,添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化,得到呈无色固体状的6-氯-N-(2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺(0.124g,81%)。LC-MSB:t<sub>R</sub>=0.94min;[M+H]<sup>+</sup>=340.13。

[0602] A.1.109.1. 2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺盐酸盐

向(2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.145g,0.44mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加含4M HC1的二噁烷(0.665mL,2.66mmol)且在室温下搅拌混合物隔夜。反应混合物在减压下浓缩至干燥且在高真空中干燥所得固体,得到呈无色固体状的2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺盐酸盐(0.120g,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.54min;[M+H]<sup>+</sup>=228.23。

[0603] A.1.109.2. (2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙

基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气将三氟甲烷磺酸5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基酯(0.173g,0.52mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(0.152g,0.57mmol)及碳酸铯(0.510g,1.56mmol)于甲苯(3.5mL)及水(1.2mL)中的混合物脱气三次。添加乙酸钯(II)(6mg,0.026mmol)及RuPhos(25.6mg,0.052mmol)且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈淡黄色固体状的(2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.145g,85%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.98min;未电离。

[0604] A.1.109.3.三氟甲烷磺酸5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基酯

在室温下,用1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(0.262g,0.72mmol)逐份处理5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇(0.121g,0.60mmol)及TEA(0.219mL,1.57mmol)于无水DCM(10mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌混合物隔夜。反应混合物在减压下浓缩至干燥且通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)进行后续纯化,得到呈无色油状的三氟甲烷磺酸5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基酯(0.173g,86%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.03min;未电离。

[0605] A.1.109.4. 5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇

用12M HCl水溶液(0.176mL;2.11mmol)处理5-氟-7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(0.257g,1.05mmol)于MeOH(2.5mL)及DCM(2.5mL)中的混合物且在室温下搅拌所得悬浮液隔夜。添加水及DCM且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/2)纯化,得到呈无色固体状的5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇(0.121g,57%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.66min;未电离。

[0606] A.1.109.5. 5-氟-7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯

向经冷却(-78℃)的5-溴-7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(0.498g,1.82mmol)于无水Et<sub>2</sub>O(18mL)中的溶液中逐滴添加BuLi溶液(1.6M于己烷中,1.14mL,1.82mmol)且在氮气下,在-78℃下再搅拌混合物10分钟。接着逐滴添加N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺(0.592g,1.82mmol)于无水THF(18mL)中的溶液且在-78℃下搅拌所得混合物25分钟。用水逐滴处理反应混合物且使其升温至室温。添加EtOAc且分离各层。用EtOAc萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈淡黄色油状的5-氟-7-甲氧基-6-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(0.257g,58%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.84min;[M+H]<sup>+</sup>=245.25。

[0607] A.1.110. 6-氯-N-(2-(7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(0.965g,3.43mmol)于2-丙醇(20mL)中的溶液中添加TEA(1.67mL,12.00mmol)及4,6-二氯嘧啶(0.612g,4.11mmol)且在氮气下使混合物回流(90℃)2小时。使反应混合物冷却至室温,添加DCM及水

且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色固体状的6-氯-N-(2-(7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺(1.019g,83%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.06min;[M+H]<sup>+</sup>=358.07。

[0608] A.1.110.1. 2-(7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

向(2-(7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.686g,4.86mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(12.2mL,48.8mmol)且在室温下搅拌混合物2小时。接着反应混合物在冰浴中冷却15分钟且滤出所得固体且在高真空中进一步干燥,得到呈无色固体状的2-(7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(0.965g,71%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.69min;[M+H]<sup>+</sup>=246.20。

[0609] A.1.110.2. (2-(7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气将5-溴-7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩(1.690g,5.51mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(1.601g,6.06mmol)及碳酸铯(5.383g,16.50mmol)于甲苯(24mL)及水(12mL)中的混合物脱气三次。接着添加乙酸钯(II)(62mg,0.27mmol)及RuPhos(0.271g,0.55mmol)且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈浅黄色固体状的(2-(7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.686g,89%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.09min;未电离。

[0610] A.1.110.3. 5-溴-7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩

在氮气下,将5-溴-7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(2.658g,8.12mmol)及氧化铜(I)(1.162g,8.12mmol)于DMF(30mL)中的混合物加热至140℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且经硅藻土过滤以移除铜盐,用Et<sub>2</sub>O洗涤该等铜盐。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离滤液及各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈透明油状的5-溴-7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩(1.690g,74%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.09min;未电离。

[0611] A.1.110.4. 5-溴-7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-甲酸

用氢氧化锂(0.621g,25.90mmol)逐份处理5-溴-7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(2.930g,8.64mmol)于THF(45mL)、MeOH(6mL)及水(15mL)中的混合物。在室温下搅拌所得混合物1小时。接着通过添加2M HCl水溶液酸化经冷却(0℃)的反应混合物且在减压下移除有机溶剂。过滤所得悬浮液且所得固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈无色固体状的5-溴-7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(2.658g,95%)。LC-MSB:t<sub>R</sub>=0.98min;未电离。

[0612] A.1.110.5. 5-溴-7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向经冷却(0℃)的5-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醛(3.000g,10.80mmol)及碳酸钾(2.295g,16.30mmol)于DMF(25mL)中的混合物中逐滴添加2-巯基乙酸甲酯(1.23mL,13.00mmol)且在室温下搅拌所得混合物2小时且接着在60℃下搅拌1.5小时。用水处理反应混合物且在室温下搅拌15分钟。过滤所得悬浮液且所得固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈灰白色固体状的5-溴-7-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(2.930g,80%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.13min;未电离。

[0613] A.1.111. 6-氯-N-(2-(3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(0.548g,2.05mmol)于2-丙醇(15mL)中的溶液中添加TEA(1.00mL,7.18mmol)及4,6-二氯嘧啶(0.367g,2.46mmol)且在氮气下使混合物回流(90℃)2小时。使反应混合物冷却至室温,添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色固体状的6-氯-N-(2-(3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)嘧啶-4-胺(0.649g,92%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.04min;[M+H]<sup>+</sup>=341.99。

[0614] A.1.111.1. 2-(3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐

向(2-(3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.690g,2.08mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(5.2mL,20.8mmol)且在室温下搅拌混合物隔夜。在减压下浓缩反应混合物,得到呈无色固体状的2-(3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(0.548g,99%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.64min;[M+H]<sup>+</sup>=230.13。

[0615] A.1.111.2. (2-(3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气将5-溴-3-氯-7-氟苯并[b]噻吩(1.928g,7.26mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(2.111g,7.99mmol)及碳酸铯(7.097g,21.80mmol)于甲苯(45mL)及水(15mL)中的混合物脱气三次。接着添加乙酸钯(II)(82mg,0.36mmol)及RuPhos(0.357g,0.72mmol)且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=9/1)纯化,得到呈黄色固体状的(2-(3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.690g,29%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.06min;未电离。

[0616] A.1.111.3. 5-溴-3-氯-7-氟苯并[b]噻吩

在氮气下,将5-溴-3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸(3.632g,11.70mmol)及氧化铜(I)(0.839g,5.87mmol)于DMF(70mL)中的混合物加热至140℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且经硅藻土过滤以移除铜盐,用Et<sub>2</sub>O洗涤该等铜盐。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离滤液及各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=9/1)纯化,得到呈无色固体状的5-溴-3-氯-7-氟苯并[b]噻吩(2.228g,72%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.06min;未电离。

[0617] A.1.111.4. 5-溴-3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸

用氢氧化锂(0.864g,35.40mmol)逐份处理5-溴-3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(3.813g,11.80mmol)于THF(44mL)、MeOH(5mL)及水(15mL)中的混合物。在室温下搅拌所得混合物1小时。接着通过添加2M HCl水溶液酸化经冷却(0℃)的反应混合物且在减压下移除有机溶剂。过滤所得悬浮液且所得固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈浅黄色固体状的5-溴-3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸(3.632g,99%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.93min;未电离。

[0618] A.1.111.5. 5-溴-3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向3-氨基-5-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(5.291g,17.40mmol)于无水MeCN(60mL)中的溶液中添加氯化铜(II)(2.411g,17.40mmol)且在氮气下将混合物加热至45℃。接着逐滴添加亚硝酸叔丁酯(2.27mL,19.10mmol)于无水MeCN(15mL)中的溶液且在氮气下,在45℃下加热所得混合物1.5小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩至干燥。添加DCM,通过过滤移除固体且滤液在减压下浓缩至干燥。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)

纯化,得到呈浅黄色固体状的5-溴-3-氯-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(3.671g,65%)。LC-MS B: $t_R=1.09\text{min}$ ;未电离。

[0619] A.1.111.6. 3-氨基-5-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向经冷却(0℃)的5-溴-2,3-二氟苯甲腈(4.010g,17.70mmol)及碳酸钾(4.930g,35.30mmol)于DMF(40mL)中的混合物中逐滴添加2-巯基乙酸甲酯(1.66mL,17.70mmol)于DMF(10mL)中的溶液且在0℃下搅拌所得混合物1小时。用水处理反应混合物且在室温下搅拌15分钟。过滤所得悬浮液且所得固体用水洗涤且在高真空中干燥,得到呈灰白色固体状的3-氨基-5-溴-7-氟苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(5.489g,定量)。LC-MS B: $t_R=1.04\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=304.01。

[0620] A.1.112. 6-氯-N-(2-(5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺(1.774g,7.17mmol)于2-丙醇(25mL)中的溶液中添加TEA(1.57mL,11.20mmol)及4,6-二氯嘧啶(0.574g,3.86mmol)且在氮气下使混合物回流(90℃)1.5小时。使反应混合物冷却至室温,添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈黄色固体状的6-氯-N-(2-(5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺(1.080g,49%)。LC-MS B: $t_R=0.92\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=305.94。

[0621] A.1.112.1. 2-(5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺

向5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛(1.387g,7.72mmol)于硝基甲烷(15mL)中的溶液中相继添加4 Å分子筛(180mg)、丁胺(0.091mL,0.91mmol)及乙酸(0.090mL,1.58mmol)且在氮气下将所得混合物加热至90℃保持30分钟。过滤反应混合物且在减压下浓缩滤液,得到呈橙色固体的粗(E)-5-甲基-6-(2-硝基乙烯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(1.978g,定量)。LC-MS B: $t_R=0.95\text{min}$ ;未电离。

向经冷却(0℃)的粗(E)-5-甲基-6-(2-硝基乙烯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(1.978g,7.72mmol)于无水THF(15mL)中的溶液中逐滴添加铝氢化锂溶液(2M于THF中,12.5mL,25.0mmol)且在氮气下,在回流下加热混合物(70℃)15分钟。相继用水、15%NaOH水溶液及水处理经冷却(0℃)的反应混合物且在0℃下再搅拌1小时。过滤所得异质混合物且用Et<sub>2</sub>O洗涤经分离的固体。分离滤液的层且用Et<sub>2</sub>O萃取水层。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈琥珀色油状的粗2-(5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺(1.774g,定量)。LC-MS B: $t_R=0.51\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=194.28。

[0622] A.1.112.2. 5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛

向经冷却(0℃)的氯铬酸吡啶(3.051g,14.20mmol)于DCM(30mL)中的悬浮液中添加(5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)甲醇(1.723g,9.44mmol)于DCM(25mL)中的溶液。在氮气下,在0℃下再搅拌所得悬浮液15分钟且接着在室温下搅拌1小时。经硅藻土过滤反应混合物且在减压下浓缩滤液。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈灰白色固体状的5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲醛(1.387g,83%)。LC-MS B: $t_R=0.81\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=179.32。

[0623] A.1.112.3. (5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)甲醇

向经冷却(-78℃)的5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲酸甲酯(2.054g,9.78mmol)于无水甲苯(55mL)中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝溶液(1M于甲苯中,29.6mL,29.6mmol)。在氮气下,在-78℃下再搅拌混合物30分钟且接着使其升温至0℃。在0℃下继续搅拌45分钟且相继用水(22mL)及2.8N NaOH水溶液(0.5mL)处理经冷却的反应混合物。使混合物升温至室温且再搅拌1小时。所得混合物经硅藻土过滤,添加EtOAc及水且分离各层。用EtOAc萃取水层两次且合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈无色油状的(5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)甲醇(1.723g,97%)。LC-MSB:  $t_R = 0.65\text{min}$ ; 未电离。

[0624] A.1.112.4. 5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲酸甲酯

在室温下,向5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲酸(2.000g,9.78mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加碳酸铯(6.376g,19.60mmol)及碘甲烷(1.23mL,19.60mmol)且在室温下搅拌混合物1小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色固体状的5-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲酸甲酯(2.054g,定量)。LC-MS B:  $t_R = 0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 209.20$ 。

[0625] A.1.113. 6-氯-N-(2-(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室温下,向2-(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺盐酸盐(0.206g,0.88mmol)于2-丙醇(10mL)中的溶液中添加TEA(0.43mL,3.09mmol)及4,6-二氯嘧啶(0.158g,1.06mmol)且在氮气下使混合物回流(90℃)2小时。使反应混合物冷却至室温,添加DCM及水且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化,得到呈无色固体状的6-氯-N-(2-(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)嘧啶-4-胺(0.224g,82%)。LC-MS B:  $t_R = 0.90\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310.18$ 。

[0626] A.1.113.1. 2-(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺盐酸盐

向(2-(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.321g,1.08mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加含4M HCl的二噁烷(1.62mL,6.48mmol)且在室温下搅拌混合物隔夜。反应混合物在减压下浓缩至干燥且在高真空中干燥所得固体,得到呈无色固体状的2-(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺盐酸盐(0.206g,82%)。LC-MS B:  $t_R = 0.48\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 198.20$ 。

[0627] A.1.113.2. (2-(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

用氮气将三氟甲烷磺酸7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基酯(0.358g,1.18mmol)、(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)三氟硼酸钾(0.327g,1.30mmol)及碳酸铯(1.157g,3.55mmol)于甲苯(9mL)及水(3mL)中的混合物脱气三次。添加乙酸钯(II)(13mg,0.059mmol)及RuPhos(58mg,0.118mmol)且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/7)纯化,得到呈淡黄色油状

的(2-(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.321g,91%)。LC-MS B: $t_R=0.94\text{min}$ ;未电离。

[0628] A.1.113.3. 三氟甲烷磺酸7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基酯

在室温下,用1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(0.617g,1.71mmol)逐份处理7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇(0.242g,1.42mmol)及TEA(0.516mL,3.70mmol)于无水DCM(15mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌混合物隔夜。反应混合物在减压下浓缩至干燥且通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)进行后续纯化,得到呈无色油状的三氟甲烷磺酸7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基酯(0.357g,83%)。LC-MS B: $t_R=1.01\text{min}$ ;未电离。

[0629] A.1.113.4. 7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇

用12M HCl水溶液(0.407mL;4.88mmol)处理6-氟-7-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(0.524g,2.45mmol)于MeOH(5mL)及DCM(5mL)中的混合物且在室温下搅拌所得悬浮液隔夜。添加水及DCM且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/2)纯化,得到呈无色固体状的7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇(0.325g,78%)。LC-MS B: $t_R=0.63\text{min}$ ;未电离。

[0630] A.1.113.5. 6-氟-7-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯

向经冷却(-78℃)的6-溴-7-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(0.500g,1.82mmol)于无水THF(15mL)中的溶液中逐滴添加BuLi溶液(1.6M于己烷中,1.14mL,1.82mmol)且在氮气下,在-78℃下再搅拌混合物1分钟。接着逐滴添加N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺(0.650g,2.00mmol)于无水THF(10mL)中的溶液且在-78℃下搅拌所得混合物10分钟。反应混合物用水逐滴处理且使其升温至室温。添加EtOAc且分离各层。用EtOAc萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/7)纯化,得到呈黄色油状的6-氟-7-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(0.229g,59%)。LC-MS B: $t_R=0.83\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=215.12。

[0631] A.1.113.6. 6-溴-7-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯

用氢化钠(于矿物油中的60%分散液,1.300g,32.50mmol)逐份处理经冷却(0℃)的7-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-醇(6.260g,27.10mmol,A.1.106.4.中描述的制剂)于无水DMF(72mL)中的溶液且在氮气下,在室温下搅拌混合物15分钟。用氯甲基甲醚(4.12mL,54.20mmol)处理经冷却(0℃)的混合物且在氮气下,在室温下搅拌1.5小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。有机层用水洗涤两次,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色油状的6-溴-7-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯(7.140g,96%)。LC-MS B: $t_R=0.90\text{min}$ ;[M+H]<sup>+</sup>=275.01。

[0632] A.2. 合成式(A4)的硼酸衍生物

A.2.1. 2-(2-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯(Methyl 2-(2-(methylthio)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetate)

在室温下,向2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙酸甲酯(1.45g,5.27mmol)于无水DMF(12mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(1.352g,

5.27mmol)、乙酸钾(2.069g, 21.10mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(428mg, 0.58mmol)。在氮气下将反应混合物加热至90℃保持17小时。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。用水洗涤滤液且用EtOAc萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化,得到呈淡黄色固体状的2-(2-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯(664mg, 39%)。LC-MSB: t<sub>R</sub>=1.04min; [M+H]<sup>+</sup>=323.16。

[0633] A.2.1.1. 2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙酸(1.86g, 7.12mmol)于无水DMF(17mL)中的溶液中添加碳酸铯(2.901g, 8.90mmol)及碘甲烷(0.667mL, 10.70mmol)且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物1小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状的2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙酸甲酯(1.45g, 74%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.97min; 未电离。

[0634] A.2.1.2. 2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙酸

在氮气下,将2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙腈(1.76g, 7.27mmol)、水(7mL)、95%硫酸(7.8mL)及乙酸(5.4mL)的混合物加热至110℃保持4.5小时。接着,使反应混合物冷却至室温且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈黄色固体状的2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙酸(1.86g, 98%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.82min; [M+H]<sup>+</sup>=260.70。

[0635] A.2.1.3. 2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙腈

用氰化钠(646mg, 12.70mmol)处理(5-溴-2-(氯甲基)苯基)(甲基)硫烷(2.45g, 9.74mmol)于MeCN(26mL)及水(3.4mL)中的溶液且在氮气下将反应混合物加热至80℃保持16小时。接着再添加氰化钠(238mg, 4.85mmol)且将混合物加热至80℃保持4小时。接着使反应混合物冷却至室温且用水稀释。在减压下移除乙腈且用DCM萃取反应混合物两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈淡黄色固体状的2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙腈(1.76g, 75%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.95min; [M+H]<sup>+</sup>=241.81。

[0636] A.2.1.4. (5-溴-2-(氯甲基)苯基)(甲基)硫烷

用亚硫酰氯(1.45mL, 19.80mmol)逐滴处理经冷却(0℃)的(4-溴-2-(甲硫基)苯基)甲醇(2.31g, 9.91mmol)及氯化锌(33.8mg, 0.248mmol)于无水DCM(20mL)中的混合物且在0℃下搅拌反应混合物3小时且接着在室温下搅拌15小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈黄色油状的(5-溴-2-(氯甲基)苯基)(甲基)硫烷(2.45g, 98%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=1.04min; 未电离。

[0637] A.2.1.5. (4-溴-2-(甲硫基)苯基)甲醇

向经冷却(-78℃)的4-溴-2-(甲硫基)苯甲酸甲酯(2.87g, 11.00mmol)于无水THF(30mL)中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝溶液(1M于甲苯中, 33.0mL, 33.0mmol)。在氮气下,在-78℃下再搅拌混合物15分钟且接着使其升温至0℃。在0℃下继续搅拌15分钟且相继用水(31mL)及2.8N NaOH水溶液(22mL)处理经冷却的反应混合物。接着使混合物升温至室温,添加EtOAc且分离各层。用EtOAc萃取水层两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且

在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色固体状的(4-溴-2-(甲硫基)苯基)甲醇(2.31g,90%)。LC-MS B: $t_R=0.83\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=232.99$ 。

[0638] A.2.1.6. 4-溴-2-(甲硫基)苯甲酸甲酯

在室温下,向4-溴-2-巯基苯甲酸(3.00g,12.20mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加碳酸铯(11.952g,36.70mmol)且在室温下搅拌混合物15分钟。接着用碘甲烷(1.92mL,30.60mmol)处理经冷却(0℃)的混合物且在室温下搅拌反应混合物16小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈淡橙色固体状的4-溴-2-(甲硫基)苯甲酸甲酯(2.87g,90%)。LC-MS B: $t_R=0.96\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=261.06$ 。

[0639] A.2.2. 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯

在室温下,向6-溴苯并呋喃-2-甲酸甲酯(528mg,1.97mmol)于无水DMF(10mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(505mg,1.97mmol)、乙酸钾(773mg,7.87mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(160mg,0.21mmol)。在氮气下将反应混合物加热至95℃保持17小时。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用Et<sub>2</sub>O洗涤。用水洗涤滤液且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈无色固体状的6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯(286mg,48%)。LC-MS B: $t_R=1.06\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=303.19$ 。

[0640] A.2.3. 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯

在室温下,向5-溴苯并呋喃-2-甲酸甲酯(510mg,1.96mmol)于无水DMF(10mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(503mg,1.96mmol)、乙酸钾(769mg,7.84mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(159mg,0.21mmol)。在氮气下将反应混合物加热至95℃保持17小时。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用Et<sub>2</sub>O洗涤。用水洗涤滤液且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈淡黄色油状的5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯(298mg,50%)。LC-MS B: $t_R=1.06\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=303.16$ 。

[0641] A.2.4. 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯

在室温下,向6-溴苯并呋喃-3-甲酸乙酯(430mg,1.60mmol)于无水DMF(10mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(410mg,1.60mmol)、乙酸钾(627mg,6.39mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(130mg,0.17mmol)。在氮气下将反应混合物加热至95℃保持17小时。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用Et<sub>2</sub>O洗涤。用水洗涤滤液且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈无色固体状的6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(238mg,47%)。LC-MS B: $t_R=1.12\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+=317.23$ 。

[0642] A.2.5. 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吲哚-3-甲酸甲酯

在室温下,向6-溴-1H-吲哚-3-甲酸甲酯(500mg,1.97mmol)于无水DMF(10mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(505mg,1.97mmol)、乙酸钾(773mg,7.87mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(160mg,0.21mmol)。在氮气下将反应混合物加热至95℃保持17小时。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用Et<sub>2</sub>O洗涤。用水洗涤滤液且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈无色固体状的6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吲哚-3-甲酸甲酯(186mg,31%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.96min;[M+H]<sup>+</sup>=302.25。

[0643] A.2.6. 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)丙烯酸乙酯

在室温下,向2-(4-溴苯基)丙烯酸乙酯(500mg,1.86mmol)于无水DMF(10mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(478mg,1.86mmol)、乙酸钾(731mg,7.45mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(151mg,0.20mmol)。在氮气下将反应混合物加热至95℃保持16小时。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用Et<sub>2</sub>O洗涤。用水洗涤滤液且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈无色油状的2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)丙烯酸乙酯(128mg,23%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.08min;[M+H]<sup>+</sup>=303.21。

[0644] A.2.7. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)丙酸乙酯

在室温下,向2-(4-溴-2-乙氧基苯基)丙酸乙酯(359mg,1.19mmol)于无水DMF(5mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(306mg,1.19mmol)、乙酸钾(468mg,4.77mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(97mg,0.13mmol)。在氮气下将反应混合物加热至95℃保持17小时。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用Et<sub>2</sub>O洗涤。用水洗涤滤液且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈无色油状的2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)丙酸乙酯(249mg,60%)。LC-MSB:t<sub>R</sub>=1.13min;[M+H]<sup>+</sup>=349.30。

[0645] A.2.7.1. 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)丙酸乙酯

向经冷却(-78℃)的二异丙酰胺基锂(1.0M于THF/己烷中,7.80mL,7.80mmol)于无水THF(15mL)中的溶液中逐滴添加2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸乙酯(2.01g,7.76mmol)于无水THF(5mL)中的溶液且在氮气下,在-78℃下再搅拌反应混合物30分钟。接着向前述混合物中添加碘甲烷(0.745mL,10.10mmol)且在-78℃下继续搅拌10分钟且接着在0℃下搅拌30分钟。接着,用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液逐滴处理反应混合物且接着使其升温至室温。添加水及EtOAc且分离各层。再用EtOAc萃取水层且合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈无色固体状的2-(4-溴-2-乙氧基苯基)丙酸乙酯。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.06min;[M+H]<sup>+</sup>=301.09。

[0646] A.2.7.2. 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸乙酯

在室温下,向2-(4-溴-2-羟基苯基)乙酸(2.00g,8.66mmol)于无水DMF(35mL)中的溶液中添加碳酸铯(5.641g,17.30mmol)及碘乙烷(2.44mL,30.30mmol)且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物16小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈淡黄色油状的2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸乙酯(2.01g,81%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.03min;[M+H]<sup>+</sup>=287.14。

[0647] A.2.8. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸

使用2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸,根据关于A.2.7.的合成所描述的程序获得呈米色固体状的标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.91min;[M+H]<sup>+</sup>=307.27。

[0648] A.2.8.1. 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸

使2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸乙酯(4538mg,16.6mmol)溶解于乙醇(30mL)中,添加10%NaOH(27.7mL,73.1mmol)且在室温下搅拌混合物隔夜。通过逐滴添加37%HCl(6.37mL,76.3mmol)来处理混合物,用60mL DCM萃取,接着用30mL EtOAc萃取两次,经MgSO<sub>4</sub>干燥且在真空中蒸发,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(2.5g,99%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.84min;未电离

[0649] A.2.8.2. 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸乙酯

使用4-溴-2-羟基苯基乙酸及碘乙烷,根据关于A.2.7.2.所描述的程序获得呈透明油状的标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.03min;[M+H]<sup>+</sup>=287.18。

[0650] A.2.9. 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酸

在-78℃下,向3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酸(330mg,1.68mmol)于THF(7mL)中的溶液中逐滴添加二异丙酰胺基锂溶液(2.0M于THF/己烷中,2.53mL,5.05mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物30分钟,接着在0℃下搅拌10分钟。又在-78℃下,逐滴添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊(0.771mL,3.7mmol)于THF(15mL)中的溶液且使反应混合物缓慢升温至室温隔夜。添加0.5N HCl(20mL)且用EtOAc萃取混合物。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥且移除溶剂。通过FC(DCM/MeOH 1:0至19:1)纯化粗产物,得到呈浅橙色固体状的标题化合物(443mg,82%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.59min;未电离。

[0651] A.2.9.1. 3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酸

向3-(三氟甲基)噻吩(0.4mL,3.68mmol)于无水THF(10mL)中的-78℃溶液中逐滴添加BuLi溶液(1.38M于己烷中,2.93mL,4.05mmol)且搅拌反应混合物30分钟。接着将反应混合物倒在过量的新近挤压的干冰二氧化碳上。在反应混合物恢复至室温后,添加1N HCl直至pH<3且用DCM萃取混合物(3次)。有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(0.72g,定量)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.69min;未电离。

[0652] A.2.10. 3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-甲酸

使用3-乙氧基噻吩-2-甲酸,根据A.2.9.的合成来制备标题化合物。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.48min;[M+H]<sup>+</sup>=217.07(硼酸,来自LC-MS管柱上频哪醇酯的水解)。

[0653] A.2.11. 5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯

基)-1H-四唑

2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲腈(500mg,1.83mmol)、叠氮基三丁基锡(IV)(0.768mL,2.75mmol)及无水甲苯(4mL)的混合物在密封MW小瓶中,在MW辐射下,在180℃下加热1小时。使混合物冷却至室温,用0.1N HCl处理且用EtOAc萃取。有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩。用庚烷:EtOAc 100:0至10:90的梯度洗脱,经由FC纯化残余物。此产生呈白色固体状的标题化合物(135mg,23%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.94min;[M+H]<sup>+</sup>=317.26。

[0654] A.2.11.1. 2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲腈

2-羟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲腈(1.50g,6.12mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.69g,12.2mmol)于DMF(4mL)及碘乙烷(0.596mL,7.34mmol)中的溶液在120℃下加热30分钟。使反应混合物冷却至室温,分配于DCM与1N NaHCO<sub>3</sub>之间。水层再用DCM萃取,干燥(MgSO<sub>4</sub>)合并的有机物且在减压下浓缩。此产生呈米色固体状的标题化合物(1.31g,78%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.06min;[M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>=315.26。

[0655] A.2.12. 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸

在室温下,向4-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲酸(1.00g,3.56mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(1.355g,5.34mmol)、KOAc(1.047g,10.7mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(208mg,0.285mmol)。在100℃下搅拌反应混合物17小时,接着冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。用水洗涤滤液且用EtOAc萃取水层(2次)。合并有机层,用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。用DCM洗脱,通过FC纯化残余物,得到呈橙色固体的标题化合物(846mg,76%)。LC-MSA:t<sub>R</sub>=0.37min;[M+H]<sup>+</sup>=313.11。

根据关于以上描述的A.2.12.的合成所描述的程序,以相应卤化物为起始物质,合成以下硼酸衍生物(参见表3)。

[0656] 表3:硼酸衍生物A.2.13.-A.2.16。

编号	化合物	t <sub>R</sub> [min] (LC-MS)	MS资料m/z [M+H] <sup>+</sup>
A.2.13.	2-环丁氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸	0.91 (A)	319.11
A.2.14.	2-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯	0.96 (A)	309.18
A.2.15.	5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)-[1,2,4-]噁二唑-3-ol	0.82 (B)	290.10
A.2.16.	1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1,2-二氢-3H-吲唑-3-酮	0.77 (A)	275.27

[0657] A.2.17. 2-氟-6-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸

根据关于A.2.12.所描述的程序,以4-溴-2-氟-6-丙基苯甲酸为起始物质制备标题化合物。LC-MS E:t<sub>R</sub>=0.48min;[M-H]<sup>+</sup>=307.11。

[0658] A.2.17.1. 4-溴-2-氟-6-丙基苯甲酸

在0℃下,经30分钟向4-溴-2,6-二氟苯甲酸(5.00g,21.1mmol)于THF(50mL)中的溶液中逐滴添加溴化正丙基镁(2M于THF中,21.6mL,43.2mmol)。使反应混合物达到室温且搅拌17小时,接着在0℃下用MeOH(10mL)小心地淬灭。在搅拌5分钟之后,在减压下移除溶剂。将残余物分配于EtOAc与2N HCl之间。水相再用EtOAc萃取(2次)。合并的有机相用水、盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过FC(庚烷/EtOAc 100:0至70:30)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(4.45g,81%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.84min;未电离。

[0659] A.2.18. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)乙酸

用10%NaOH(7.64mL,19.1mmol)处理2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)乙酸乙酯(1.285g,3.82mmol)于EtOH(15mL)中的溶液且在50℃下搅拌反应混合物30分钟。使反应混合物冷却至室温且用EtOAc稀释。添加2N HCl(15mL)达到酸性pH值(<1)。用EtOAc萃取水层两次。所得有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥且浓缩,得到呈橙色浆料状的标题化合物(1.10g,90%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.80min;[M+H]<sup>+</sup>=323.12。

[0660] A.2.18.1. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)乙酸乙酯

相继用碳酸铯(6.10g,18.7mmol)及溴乙酸乙酯(1.48mL,13.1mmol)处理2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯酚(3.47g,12.5mmol)于无水DMF(50mL)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物1小时。添加水且用Et<sub>2</sub>O萃取混合物(3次)。接着,合并的有机层相继用水(2次)及盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈无色油状的纯产物(1.46g,77%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.94min;[M+H]<sup>+</sup>=351.18。

[0661] A.2.19. (2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)甘胺酸

向(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)甘胺酸甲酯(207mg,0.61mmol)于THF/H<sub>2</sub>O(4:1)(5mL)中的溶液中添加LiOH·H<sub>2</sub>O(51mg,1.21mmol)且在室温下搅拌反应混合物2小时。混合物用1N HCl(1mL)处理且用EtOAc萃取,经MgSO<sub>4</sub>干燥且浓缩,得到呈棕色油状物的标题化合物(0.151g,78%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.82min;[M+H]<sup>+</sup>=322.07。

[0662] A.2.19.1. (2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)甘胺酸甲酯

根据关于A.2.12.所描述的程序,以(4-溴-2-乙氧基苯基)甘胺酸甲酯为起始物质制备标题化合物。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.93min;[M+H]<sup>+</sup>=336.28。

[0663] A.2.19.2. (4-溴-2-乙氧基苯基)甘胺酸甲酯

向4-溴-2-乙氧基苯胺(0.60g,2.64mmol)于DMF(2.5mL)中的溶液中相继添加DIPEA(0.673mL,3.96mmol)及溴乙酸甲酯(0.275mL,2.9mmol)。在微波装置中,在90℃下搅拌混合物1小时。在高真空中蒸发DMF且用Hept/EtOAc 1:0至17:3洗脱通过FC纯化残余物,得到呈深红色油状的标题化合物(0.71g,94%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.89min;[M+H]<sup>+</sup>=288.08。

[0664] A.2.20. 3-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮

根据关于A.2.12.所描述的程序,以3-(4-溴-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-

酮为起始物质制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.06$ 。

[0665] A.2.20.1. 3-(4-溴-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮

在90°C下,搅拌4-溴-2-乙氧基-N'-羟基苯甲脒(1.395g,5.38mmol)、1,1'-羰基二咪唑(1.31g,8.08mmol)及1,8-二氮双环[5.4.0]十一-7-烯(1.23mL,8.08mmol)于二噁烷(20mL)中的溶液4小时30分钟。一旦在室温下,产物在添加1M HCl时沉淀。经由N<sub>2</sub>流部分蒸发二噁烷,随后在真空中滤出固体,用水洗涤。获得呈白色固体状的标题化合物(1.375g,90%)。LC-MS A:  $t_R = 0.81\text{min}$ ,  $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 325.89$ 。

[0666] A.2.20.2. 4-溴-2-乙氧基-N'-羟基苯甲脒

在密封管中,在90°C下搅拌4-溴-2-乙氧基苯甲脒(1.50g,6.5mmol)、羟基胺盐酸盐(913mg,13mmol)及NaHCO<sub>3</sub>(1.365g,16.3mmol)于水(1.32mL)及EtOH(26.6mL)中的悬浮液3小时。一旦在室温下,产物在添加水时由于反应物混合而沉淀。在高真空中滤出固体,用水及一些Et<sub>2</sub>O洗涤。由此获得呈白色固体状的第一批纯标题化合物(947mg)。用EtOAc萃取滤液。接着,有机层用盐水洗涤两次,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过FC(hept/EtOAc 5:5)纯化残余物,得到呈白色固体状的另一批纯标题化合物(448mg),与由沉淀获得的第一批合并。获得呈白色固体状的标题化合物(1.395g,83%)。LC-MS A:  $t_R = 0.53\text{min}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259.03$ 。

[0667] A.2.21. 3-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)丙酸

根据关于A.2.12.所描述的程序,以3-(4-溴-2-乙氧基苯氧基)丙酸为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337.32$ 。

[0668] A.2.21.1. 3-(4-溴-2-乙氧基苯氧基)丙酸

将4-溴-2-乙氧基苯酚(1300mg,5.98mmol)、H<sub>2</sub>O(5mL)、32%NaOH(1.332mL,14.38mmol)及3-氯丙酸(674mg,6.08mmol)装入MW小瓶中。密封且在120°C下,在高能量位准下辐射40分钟。反应混合物在水中稀释且用2N HCl使pH值降低至pH 9,接着用EtOAc萃取两次。接着将碱性水层酸化至pH 2且用EtOAc萃取两次,合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且蒸发至干燥,得到呈白色粉末状的标题化合物(0.448g,56%)。LC-MS B:  $t_R = 0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.10$ 。

[0669] A.2.22. (E)-3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)丙烯酸甲酯

根据关于A.2.9.所描述的程序,以(E)-3-(3-乙氧基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯为起始物质制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 1.02\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339.14$ 。

[0670] A.2.22.1. (E)-3-(3-乙氧基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯

在室温下搅拌3-乙氧基噻吩-2-甲醛(2.90g,18.6mmol)、溴乙酸甲酯(3.07mL,33.4mmol)及三苯基膦(7.305g,27.8mmol)于饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)中的悬浮液5小时。添加THF(30mL)且在室温下搅拌反应混合物隔夜。接着用DCM萃取两次。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩。通过FC(Hept/EtOAc 9:1)纯化粗物质,得到呈深橙色油状的标题化合物(2.9g,100%)。LC-MS A:  $t_R = 0.69\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 198.26$ 。

[0671] A.2.23. 3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)丙酸

向 (E)-3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)丙烯酸甲酯 [AA.2.22.] (250mg, 0.786mmol) 于 MeOH (15mL) 中的溶液中添加湿润的 5% Pd/C (50mg)。接着, 容器用 N<sub>2</sub> 惰性化且用 H<sub>2</sub> 吹扫。将混合物置放于高压釜中且在 4 巴 H<sub>2</sub> 下, 在室温下搅拌隔夜, 接着在 4 巴 H<sub>2</sub> 下, 在 50 °C 下搅拌 1 天。在沃特曼 (whatman) 过滤器上过滤之后, 添加 10% NaOH (1.18mL, 11.8mmol) 且在室温下搅拌反应混合物 1 小时。接着, 用 2N HCl 处理直至 pH < 1 且用 EtOAc 萃取两次。有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且浓缩, 得到呈深黄色油状的标题化合物 (287mg, 74%)。LC-MS A:  $t_R = 0.86\text{min}$ ; [M+H]<sup>+</sup> = 327.09。

[0672] A.2.24. 2-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

2-(3-乙氧基噻吩-2-基)乙酸甲酯 (815mg, 4.07mmol)、双(频哪醇合)二硼 (633mg, 2.44mmol)、(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚物 (28.9mg, 0.0437mmol) 及 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶基 (26.8mg, 0.0999mmol) 于 THF (19.3mL) 中的悬浮液用氮气流脱气 15 分钟且接着在 80 °C 下搅拌隔夜。在减压下浓缩反应混合物且通过 FC (Hept 至 Hept/EtOAc 9:1) 纯化残余物, 得到呈无色油状的标题化合物 (908mg, 68%) , 其在静置后结晶。LC-MS B:  $t_R = 1.03\text{min}$ ; [M+H]<sup>+</sup> = 327.14。

[0673] A.2.24.1. 2-(3-乙氧基噻吩-2-基)乙酸甲酯

向 2-叠氮基-1-(3-乙氧基噻吩-2-基)乙-1-酮 (2025mg, 10.3mmol) 及 TEA (4.31mL, 31mmol) 于 MeOH (52.7mL) 中的溶液中逐份添加苯甲酸银 (1800mg, 7.78mmol) 且在室温下搅拌反应混合物 2 小时。接着用 EtOAc 稀释且经硅藻土过滤。滤液用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤两次且用盐水洗涤一次。有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且浓缩。通过 FC (Hept 至 Hept/EtOAc 95:5) 纯化残余物, 得到呈浅黄色油状的标题化合物 (817mg, 40%)。LC-MS B:  $t_R = 0.86\text{min}$ , [M+H]<sup>+</sup> = 201.14。

[0674] A.2.24.2. 2-叠氮基-1-(3-乙氧基噻吩-2-基)乙-1-酮

用亚硫酰氯 (1.56mL, 21.1mmol) 逐滴处理 3-乙氧基噻吩-2-甲酸 (2500mg, 14.1mmol) 于 DCM (120mL) 中的溶液。在室温下搅拌反应混合物隔夜, 随后在真空中浓缩且使残余物溶解于 MeCN (80mL) 中。逐滴添加 TEA (2.2mL, 15.8mmol) 且使溶液冷却至 0 °C。逐滴添加 (三甲基硅烷基) 重氮甲烷 (2M 溶液, 15mL, 30mmol) 且在室温下搅拌反应混合物 2 天。接着通过逐滴添加 AcOH 小心地淬灭, 直至不再观测到鼓泡。接着浓缩反应混合物且将残余物分配于 EtOAc 与水之间。接着, 有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液及盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 且浓缩。通过 FC (Hept 至 Hept/EtOAc 8:2) 纯化残余物, 得到呈深黄色固体状的标题化合物 (2.028g, 73%)。LC-MS B:  $t_R = 0.78\text{min}$ , [M+H]<sup>+</sup> = 197.15。

[0675] A.2.25. 2-((2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)氨基)-2-氧代基乙酸乙酯

根据关于 A.2.12. 所描述的程序, 以 2-((4-溴-2-乙氧基苯基)氨基)-2-氧代基乙酸乙酯为起始物质制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.98\text{min}$ ; [M+H] = 364.21。

[0676] A.2.25.1. 2-((4-溴-2-乙氧基苯基)氨基)-2-氧代基乙酸乙酯

在室温下, 向 4-溴-2-乙氧基苯胺 (1.10g, 4.84mmol) 于 DCM (35mL) 中的溶液中添加 TEA (0.748mL, 5.32mmol)。使反应混合物冷却至 0 °C 且逐滴添加乙基乙二酰氯 (0.61mL, 5.32mmol)。在 0 °C 下搅拌反应混合物 30 分钟, 接着升温至室温且搅拌 30 分钟。将反应混合物

分配于EtOAc与饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间。分离两个层且有机层用水、盐水洗涤,接着经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空下移除溶剂,得到呈棕色固体状的标题化合物(1.52g,99%)。LC-MS A:  $t_R=0.92\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{MeCN}]^+=316.04$ 。

[0677] A.2.26. 2-丁氧基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸

根据关于A.2.12.所描述的程序,以4-溴-2-丁氧基-6-氟苯甲酸为起始物质制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R=0.92\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=339.21$ 。

[0678] A.2.26.1. 4-溴-2-丁氧基-6-氟苯甲酸

使4-溴-2-丁氧基-6-氟苯甲酸甲酯(1246mg,3.94mmol)溶解于EtOH(15mL)中。添加32%NaOH(1.82mL,19.7mmol)且将反应混合物加热至60°C保持1小时,接着使其冷却至室温且用EtOAc稀释。添加2NHC1(10mL)达到酸性pH值(<2)。用EtOAc萃取水层两次。所得有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥且浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物。LC-MS E:  $t_R=0.52\text{min}$ ;  $[\text{M}-\text{H}]^+=290.89$ 。

[0679] A.2.26.2. 4-溴-2-丁氧基-6-氟苯甲酸甲酯

向4-溴-2-氟-6-羟基苯甲酸甲酯(1.00g,4.02mmol)于DMF(10mL)中的溶液中相继添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.62g,8.03mmol)及1-碘丁烷(0.685mL,6.02mmol)。在MW辐射下,在120°C下搅拌反应混合物2小时。在减压下浓缩反应混合物,将残余物分配于DCM与水之间。水层再用DCM萃取,干燥(MgSO<sub>4</sub>)合并的有机物且在减压下浓缩。通过FC(Hept/EtOAc 1:0至19:1)纯化,得到呈无色油状的标题化合物(1.24g,99%)。LC-MS A:  $t_R=0.98\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=306.84$ 。

[0680] A.2.27. 2-(2-羟基乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯

根据关于A.2.12.所描述的程序,以4-溴-2-(2-羟基乙氧基)苯甲酸甲酯为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=323.26$ 。

[0681] A.2.27.1. 4-溴-2-(2-羟基乙氧基)苯甲酸甲酯

向4-溴-2-羟基苯甲酸甲酯(500mg,2.1mmol)于DMF(5mL)中的0°C溶液中逐份添加NaH(101mg,4.2mmol)。在0°C下搅拌反应混合物数分钟,接着添加2-溴乙醇(0.235mL,3.15mmol)且在90°C下搅拌反应混合物2小时45分钟,接着冷却至室温。向反应混合物中添加水且用EtOAc萃取RM两次。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(庚烷/EtOAc,1:0至6:4)纯化残余物,得到呈无色油状的标题化合物(358mg,62%)。LC-MS B:  $t_R=0.77\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=275.14$ 。

[0682] A.2.28. 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2,3-二氢-5H-噻吩并[3,2-e][1,4]二氧杂卓-5-酮

根据关于A.2.24.所描述的程序,以2,3-二氢-5H-噻吩并[3,2-e][1,4]二氧杂卓-5-酮为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R=0.51\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=215.41$  (质量来自在LC-MS分析期间来自频哪醇酯裂解的硼酸)。

[0683] A.2.28.1. 2,3-二氢-5H-噻吩并[3,2-e][1,4]二氧杂卓-5-酮

将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(623mg,4.5mmol)、3-羟基噻吩-2-甲酸甲酯(250mg,1.5mmol)及DMF(5mL)装入MW小瓶中。搅拌反应混合物数分钟,接着添加2-溴乙醇(0.146mL,1.95mmol),密封小瓶且在MW辐射下,在100°C下加热2小时。添加2-溴乙醇(0.0319mL,0.45mmol)且在热条件下,在90

℃下搅拌反应混合物隔夜。一旦在室温下,添加水且用EtOAc萃取反应混合物三次。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈浅棕色固体状的粗标题化合物(338mg,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.61min;[M+H]<sup>+</sup>=170.94。

[0684] A.2.29. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)丙酸甲酯

在室温下,向2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯酚(390mg,1.48mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(427mg,3.03mmol)。在60℃下搅拌反应混合物15分钟,接着添加2-溴丙酸甲酯(0.2mL,1.77mmol)且在60℃下搅拌反应混合物隔夜。使反应混合物冷却至室温,在真空中浓缩,且将残余物分配于EtOAc与水之间。有机层再用水洗涤一次,接着用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,且蒸发至干燥,得到呈淡黄色油状的标题化合物(447mg,86%),其在静置时结晶。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.04min;[M+H]<sup>+</sup>=351.08。

[0685] A.2.30. 3-(3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)氧杂环丁-3-醇

根据关于A.2.9.所描述的程序,以3-(3-甲氧基噻吩-2-基)氧杂环丁-3-醇为起始物质制备标题化合物。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.78min;[M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>=295.12。

[0686] A.2.30.1. 3-(3-甲氧基噻吩-2-基)氧杂环丁-3-醇

在0℃下,向3-甲氧基噻吩(1.00g,8.58mmol)及N,N,N',N'-四甲基乙二胺(1.55mL,10.3mmol)于Et<sub>2</sub>O(30mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BuLi(1.6M于己烷中,6.4mL,10.3mmol)。在室温下搅拌反应混合物30分钟,接着逐滴添加3-氧杂环丁烷酮(0.761mL,12.9mmol)且在室温下搅拌反应混合物35分钟,接着用水稀释,用EtOAc萃取水层三次且合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(Hept至Hept/EtOAc 8:2)纯化残余物,得到呈浅黄色油状的标题化合物(1.123g,70%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.53min;[M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>=169.04。

[0687] A.2.31. 3-乙氧基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)环丁-3-烯-1,2-二酮

使3-乙氧基-4-(三丁基锡烷基)环丁-3-烯-1,2-二酮(335mg,0.807mmol)及4-碘基苯基硼酸频哪醇酯(298mg,0.904mmol)溶解于DMF(4mL)中,同时用N<sub>2</sub>鼓泡5分钟。添加反苯甲基(氯)双(三苯基膦)钯(II)(36.7mg,0.0484mmol)及CuI(15.4mg,0.0807mmol)且在室温下搅拌反应混合物3小时,接着经微玻璃过滤器过滤,在真空中浓缩且通过FC(Hept:EtOAc 100:0至80:20)纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(127mg,48%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.97min;[M+MeCN]<sup>+</sup>=370.07。

[0688] A.2.32. 2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸

根据关于A.2.12.所描述的程序,以4-溴-2,6-二甲氧基苯甲酸为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.84min;[M+H]<sup>+</sup>=309.10。

[0689] A.2.33. 2-乙氧基-6-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯

根据关于A.2.12.所描述的程序,以4-溴-2-乙氧基-6-甲氧基苯甲酸甲酯为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.04min;[M+H]<sup>+</sup>=337.18。

[0690] A.2.33.1. 4-溴-2-乙氧基-6-甲氧基苯甲酸甲酯

向含4-溴-2-乙氧基-6-甲氧基苯甲酸(3080mg,11.2mmol)的DMF(30mL)中相继逐滴、逐份添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (4742mg,14.6mmol)及碘代甲烷(0.836mL,13.4mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时,接着添加水且用 $\text{Et}_2\text{O}$ 萃取混合物。有机层相继用水及盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥且在减压下浓缩。通过FC(Hept/ $\text{EtOAc}$  1:0至1:1)纯化残余物,得到呈白色固体状的该等(2.87g,89%)。LC-MS B: $t_{\text{R}}=0.96\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=288.99$ 。

[0691] A.2.33.2. 4-溴-2-乙氧基-6-甲氧基苯甲酸

使4-溴-2-乙氧基-6-甲氧基苯甲醛(2950mg,11.4mmol)悬浮于 $\text{t-BuOH}$ (48mL)中且逐滴添加亚氯酸钠(2574mg,22.8mmol)及单水合磷酸二氢钠(7935mg,56.9mmol)于水(24mL)中的溶液。在添加完成之后,添加2-甲基-2-丁烯(10.2mL,91.1mmol)。在室温下搅拌反应混合物30分钟,接着在减压下浓缩。使残余物悬浮于水中,用1N  $\text{HCl}$ 水溶液酸化且用 $\text{Et}_2\text{O}$ 萃取3次。用1N  $\text{NaOH}$ 水溶液洗涤经合并的萃取物(3次)。合并的水层用6N  $\text{HCl}$ 水溶液酸化且用 $\text{EtOAc}$ 萃取3次。有机萃取物经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(3.08g,98%)。LC-MS B: $t_{\text{R}}=0.79\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=274.91$ 。

[0692] A.2.33.3. 4-溴-2-乙氧基-6-甲氧基苯甲醛

向4-溴-2-羟基-6-甲氧基苯甲醛(2880mg,12.5mmol)于DMF(30mL)中的溶液中相继添加碳酸铯(4874mg,15mmol)及碘乙烷(1.1mL,13.7mmol)。在室温下搅拌反应混合物隔夜。添加水且用 $\text{Et}_2\text{O}$ 萃取水层(3次)。合并的有机层用水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,浓缩。通过FC(Hept/ $\text{EtOAc}$  1:0至1:1)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(2.95g,91%)。LC-MS B: $t_{\text{R}}=0.90\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=258.95$ 。

[0693] A.2.34. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

根据关于A.2.12.所描述的程序,以2-(4-溴-2-乙氧基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯为起始物质制备标题化合物。LC-MS B: $t_{\text{R}}=1.13\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=379.22$ 。

[0694] A.2.34.1. 2-(4-溴-2-乙氧基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

使用4-溴-2-乙氧基苯酚及2-溴异丁酸乙酯,根据关于A.2.18.1.所描述的程序制备标题化合物。LC-MS B: $t_{\text{R}}=1.09\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=331.09$ 。

[0695] A.2.35. 2-(2-乙氧基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸甲酯(1.370g,4.71mmol)于无水DMF(12mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(1.207g,4.71mmol)、乙酸钾(1.847g,18.80mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(383mg,0.51mmol)。在氮气下将反应混合物加热至90°C隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用 $\text{EtOAc}$ 洗涤。用水洗涤滤液且用 $\text{EtOAc}$ 萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/ $\text{EtOAc}$ =1/1)纯化,得到呈无色固体状的2-(2-乙氧基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯(0.970g,61%)。LC-MS B: $t_{\text{R}}=1.09\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=339.21$ 。

[0696] A.2.35.1. 2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸(1.440g,5.20mmol)于无水DMF(15mL)中的溶液中添加碳酸铯(2.117g,6.50mmol)及碘甲烷(0.48mL,7.80mmol)且在氮气下,在室

温下搅拌反应混合物15分钟。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色油状的2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸甲酯(1.370g,91%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.01min;[M+H]<sup>+</sup>=290.99。

[0697] A.2.35.2. 2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸

在氮气下,将2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙腈(1.440g,5.58mmol)、水(5mL)、95%硫酸(6mL)及乙酸(7mL)的混合物加热至110℃保持3小时。接着,使反应混合物冷却至室温且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈无色固体状的粗2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸(1.440g,93%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.88min;未电离。

[0698] A.2.35.3. 2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙腈

用氰化钠(669mg,13.10mmol)处理5-溴-2-(氯甲基)-1-乙氧基-3-氟苯(2.860g,10.10mmol)于MeCN(27mL)及水(3.5mL)中的溶液且在氮气下将反应混合物加热至80℃隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且用水稀释。在减压下移除乙腈且用DCM萃取混合物两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色固体状的2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙腈(1.440g,55%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.97min;未电离。

[0699] A.2.35.4. 5-溴-2-(氯甲基)-1-乙氧基-3-氟苯

用亚硫酰氯(1.28mL,17.50mmol)逐滴处理经冷却(0℃)的(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)甲醇(2.180g,8.75mmol)及氯化锌(29.8mg,0.219mmol)于无水DCM(17mL)中的混合物且在0℃下搅拌反应混合物2小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈淡粉红色油状的粗5-溴-2-(氯甲基)-1-乙氧基-3-氟苯(2.330g,99%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.07min;未电离。

[0700] A.2.35.5. (4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)甲醇

向经冷却(-78℃)的4-溴-2-乙氧基-6-氟苯甲酸甲酯(3.150g,11.40mmol)于无水THF(30mL)中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝溶液(1M于甲苯中,34.1mL,34.1mmol)。在氮气下,在-78℃下再搅拌混合物15分钟且接着使其升温至0℃。在0℃下继续搅拌45分钟,且接着相继用水(35mL)及2.8N NaOH水溶液(25mL)处理经冷却的反应混合物。使混合物升温至室温且再搅拌30分钟。所得混合物经硅藻土过滤,用THF洗涤。添加EtOAc及水且分离各层。水层用EtOAc萃取两次且合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化,得到呈无色固体状的(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)甲醇(2.680g,95%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.84min;未电离。

[0701] A.2.35.6. 4-溴-2-乙氧基-6-氟苯甲酸甲酯

在室温下,向4-溴-2-氟-6-羟基苯甲酸甲酯(2.930g,11.20mmol)于无水DMF(14mL)中的溶液中相继添加碳酸铯(3.642g,11.20mmol)及碘乙烷(0.90mL,11.20mmol)且在室温下搅拌反应混合物30分钟。接着再添加碳酸铯(3.729g,11.40mmol)及碘乙烷(0.92mL,11.40mmol)且在室温下搅拌反应混合物20分钟。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状的4-溴-2-乙氧基-6-氟苯甲酸甲酯(3.150g,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.97min;[M+H]<sup>+</sup>=277.08。

[0702] A.2.36. 2-(2-异丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸异丙酯

向2-(4-溴-2-异丙氧基苯基)乙酸异丙酯(2046mg,6.31mmol)于DMF(25mL)中的室温溶液中相继添加双(频哪醇合)二硼(1618mg,6.31mmol)及乙酸钾(2477mg,25.2mmol)。用N<sub>2</sub>吹扫反应混合物且添加二氯(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)钯(II)(513mg,0.694mmol)。在95℃下加热反应混合物隔夜,接着冷却至室温,经硅藻土垫过滤且用Et<sub>2</sub>O冲洗。添加水及Et<sub>2</sub>O,且分离两个层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层(3次)。合并的有机层用水(2次)、盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中蒸发。通过FC(Hept:EtOAc 100:0至70:30)纯化残余物,得到呈浅绿色油状的标题化合物(1.604g,70%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.14min;[M+H]<sup>+</sup>=363.25。

[0703] A.2.36.1. 2-(4-溴-2-异丙氧基苯基)乙酸异丙酯

在0℃下,向含4-溴-2-羟基苯基乙酸(2000mg,8.22mmol)的DMF(25mL)中添加碳酸铯(5359mg,16.4mmol)及2-溴丙烷(2.73mL,28.8mmol)。使反应混合物升温至室温且搅拌1小时,接着加热至45℃且搅拌24小时。添加水且用Et<sub>2</sub>O萃取所得混合物(3次)。混合有机层且用额外的水(2次)、盐水洗涤,接着经相分离器干燥且在真空中浓缩。通过FC(Hept:EtOAc 100:0至75:25)纯化残余物,得到呈浅绿色油状的标题化合物(2.046g,79%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.10min;[M+H]<sup>+</sup>=315.11。

[0704] A.2.37. 2-(2-异丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-异丁基苯基)乙酸甲酯(2.271g,7.13mmol)于无水DMF(25mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(1.828g,7.13mmol)、乙酸钾(2.798g,28.50mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(579mg,0.78mmol)。在氮气下将反应混合物加热至95℃保持16小时。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。用水洗涤滤液且用EtOAc萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状的2-(2-异丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯(1.822g,77%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.13min;[M+H]<sup>+</sup>=333.24。

[0705] A.2.37.1. 2-(4-溴-2-异丁基苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-异丁基苯基)乙酸(2.457g,8.64mmol)于无水DMF(30mL)中的溶液中添加碳酸铯(5.633g,17.30mmol)及碘甲烷(1.09mL,17.30mmol)且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物1小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈透明油状的2-(4-溴-2-异丁基苯基)乙酸甲酯(2.271g,92%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.06min;未电离。

[0706] A.2.37.2. 2-(4-溴-2-异丁基苯基)乙酸

在氮气下,将2-(4-溴-2-异丁基苯基)乙腈(2.162g,8.41mmol)、水(8mL)、95%硫酸(9mL)及乙酸(6mL)的混合物加热至110℃隔夜。接着,使反应混合物冷却至室温且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈琥珀色油状的粗2-(4-溴-2-异丁基苯基)乙酸(2.457g,定量)。LC-MSB:t<sub>R</sub>=0.96min;未电离。

## [0707] A.2.37.3. 2-(4-溴-2-异丁基苯基)乙腈

用氰化钠(597mg,11.70mmol)处理4-溴-1-(氯甲基)-2-异丁基苯(2.381g,9.00mmol)于MeCN(24mL)及水(3mL)中的溶液且在氮气下将反应混合物加热至80℃隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且用水稀释。在减压下移除乙腈且用DCM萃取反应混合物两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈透明油状的2-(4-溴-2-异丁基苯基)乙腈(2.162克,95%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.05min;未电离。

## [0708] A.2.37.4. 4-溴-1-(氯甲基)-2-异丁基苯

用亚硫酰氯(1.29mL,17.70mmol)逐滴处理经冷却(0℃)的(4-溴-2-异丁基苯基)甲醇(2.192g,8.83mmol)及氯化锌(30.1mg,0.221mmol)于无水DCM(20mL)中的混合物且在0℃下搅拌反应混合物4小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈浅粉红色油状的粗4-溴-1-(氯甲基)-2-异丁基苯(2.381g,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.13min;未电离。

## [0709] A.2.37.5. (4-溴-2-异丁基苯基)甲醇

向经冷却(-78℃)的4-溴-2-异丁基苯甲酸甲酯(2.712g,9.71mmol)于无水THF(60mL)中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝溶液(1M于甲苯中,29.1mL,29.1mmol)。在氮气下,在-78℃下再搅拌混合物15分钟且接着使其升温至0℃。在0℃下继续搅拌30分钟,且相继用水(1mL)、2.8N NaOH水溶液(1mL)及水(3mL)处理经冷却的反应混合物。接着使混合物升温至室温且再搅拌30分钟。所得混合物经硅藻土过滤,用THF洗涤且滤液在减压下浓缩至干燥。添加EtOAc及水且分离各层。水层用EtOAc萃取两次且合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到(4-溴-2-异丁基苯基)甲醇(2.192g,93%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.96min;未电离。

## [0710] A.2.37.6. 4-溴-2-异丁基苯甲酸甲酯

在室温下,向4-溴-2-异丁基苯甲酸(4.254g,14.30mmol)于无水DMF(50mL)中的溶液中相继添加碳酸铯(9.304g,28.60mmol)及碘甲烷(1.80mL,28.60mmol)且在室温下搅拌反应混合物1小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈浅黄色油状的4-溴-2-异丁基苯甲酸甲酯(3.462g,89%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.11min;未电离。

## [0711] A.2.37.7. 4-溴-2-异丁基苯甲酸

向经冷却(0℃)的4-溴-2-氟苯甲酸(5.000g,22.40mmol)于无水THF(40mL)中的溶液中逐滴添加溴化异丁基镁溶液(2.0M于Et<sub>2</sub>O中,33.5mL,67.0mmol)且在氮气下,在室温下再搅拌反应混合物隔夜。接着,向经冷却(0℃)的反应混合物中逐滴添加MeOH(10mL),在0℃下再搅拌5分钟。接着,所得混合物在减压下浓缩至干燥且将残余物分配于EtOAc与2M HCl水溶液之间。分离各层,且用EtOAc萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈浅黄色固体状的4-溴-2-异丁基苯甲酸(4.254g,74%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.97min;未电离。

## [0712] A.2.38. 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯(1.896g,5.58mmol)于无水DMF(25mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)

(1.432g, 5.58mmol)、乙酸钾 (2.192g, 22.30mmol) 及 Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (454mg, 0.61mmol)。在氮气下, 将反应混合物加热至 95℃ 隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤, 用 Et<sub>2</sub>O 洗涤。用水洗涤滤液且用 Et<sub>2</sub>O 萃取水层两次。接着, 合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过 FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3) 纯化, 得到呈绿色油状的 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲氧基) 苯基) 乙酸甲酯 (1.574g, 78%)。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.09min; [M+H]<sup>+</sup> = 361.13。

[0713] A.2.38.1. 2-(4-溴-2-(三氟甲氧基) 苯基) 乙酸甲酯

在室温下, 向 2-(4-溴-2-(三氟甲氧基) 苯基) 乙酸 (2.000g, 6.56mmol) 于无水 DMF (30mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (4.277g, 13.10mmol) 及碘甲烷 (0.82mL, 13.10mmol) 且在氮气下, 在室温下搅拌反应混合物 1 小时。添加水及 Et<sub>2</sub>O 且分离各层。用 Et<sub>2</sub>O 萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过 FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1) 纯化, 得到呈透明油状的 2-(4-溴-2-(三氟甲氧基) 苯基) 乙酸甲酯 (1.896g, 92%)。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.01min; 未电离。

[0714] A.2.39. 2-(2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯基) 乙酸甲酯

在室温下, 向 2-(4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯基) 乙酸甲酯 (800mg, 2.71mmol) 于无水 DMF (20mL) 中的溶液中添加 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊) (695mg, 2.71mmol)、乙酸钾 (1.064g, 10.80mmol) 及 Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (220mg, 0.29mmol)。在氮气下将反应混合物加热至 90℃ 隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤, 用 EtOAc 洗涤。用水洗涤滤液且用 EtOAc 萃取水层两次。接着, 合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过 FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1) 纯化, 得到呈黄色油状的 2-(2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯基) 乙酸甲酯 (367mg, 40%)。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 1.03min; 未电离。

[0715] A.2.39.1. 2-(4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯基) 乙酸甲酯

在室温下, 向 2-(4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯基) 乙酸 (3.560g, 12.70mmol) 于无水 DMF (20mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (6.191g, 19.00mmol) 及碘甲烷 (0.95mL, 15.20mmol) 且在氮气下, 在室温下搅拌反应混合物 1 小时。添加水及 Et<sub>2</sub>O 且分离各层。用 Et<sub>2</sub>O 萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过 FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1) 纯化, 得到呈无色油状的 2-(4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯基) 乙酸甲酯 (2.390g, 64%)。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.94min; 未电离。

[0716] A.2.39.2. 2-(4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯基) 乙酸

在室温下, 向 2-(4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯基) 乙腈 (3.460g, 13.20mmol) 于 EtOH (100mL) 及水 (100mL) 中的混合物中添加氢氧化钾 (2.222g, 39.60mmol) 且在氮气下, 在回流下加热反应混合物隔夜。接着, 使反应混合物冷却至室温且在减压下移除乙醇。所得混合物用 1M HCl 水溶液处理且用 DCM 萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈灰白色固体状的粗 2-(4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯基) 乙酸 (3.560g, 96%)。LC-MS B: t<sub>R</sub> = 0.82min; 未电离。

[0717] A.2.39.3. 2-(4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯基) 乙腈

用氰化钠 (913mg, 18.60mmol) 处理 4-溴-1-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基) 苯 (3.890g,

14.30mmol) 于 MeCN (38mL) 及水 (5mL) 中的溶液且在氮气下将反应混合物加热至 85°C 保持 3 小时。接着使反应混合物冷却至室温且用水稀释。在减压下移除乙腈且用 DCM 萃取混合物两次。合并的有机层经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过 FC (自庚烷至 EtOAc) 纯化, 得到呈淡黄色固体状的 2-(4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯基) 乙腈 (3.560g, 95%)。LC-MS B:  $t_R = 0.92\text{min}$ ; 未电离。

[0718] A.2.39.4. 4-溴-1-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基) 苯

用亚硫酰氯 (2.06mL, 28.30mmol) 逐滴处理经冷却 (0°C) 的 (4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯基) 甲醇 (3.580g, 14.10mmol) 及氯化锌 (48.2 毫克, 0.354mmol) 于无水 DCM (28mL) 中的混合物且在 0°C 下搅拌反应混合物 3.5 小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到呈无色油状的粗 4-溴-1-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基) 苯 (3.890g, 定量)。LC-MS B:  $t_R = 1.00\text{min}$ ; 未电离。

[0719] A.2.39.5. (4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯基)

向经冷却 (0°C) 的 4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯甲醛 (3.820g, 15.20mmol) 于无水 MeOH (75mL) 中的溶液中逐份添加硼氢化钠 (1.727g, 45.70mmol) 且在氮气下, 在 0°C 下再搅拌混合物 1 小时。接着在减压下移除甲醇。添加 DCM 及水且分离各层。水层用 DCM 萃取两次且合并的有机层经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过 FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1) 纯化, 得到呈无色油状的 (4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯基) 甲醇 (3.890g, 定量)。LC-MS B:  $t_R = 0.81\text{min}$ ; 未电离。

[0720] A.2.39.6. 4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯甲醛

向经冷却 (0°C) 的 4-溴-2-羟基苯甲醛 (5.000g, 24.40mmol) 于 MeCN (135mL) 及水 (135mL) 中的溶液中添加氢氧化钾 (27.355g, 488.00mmol)。在室温下搅拌混合物 30 分钟, 且接着冷却至 -30°C。向经冷却的混合物中一次性添加 (溴二氟甲基) 脲酸二乙酯 (13.283g, 48.80mmol) 且接着在室温下继续搅拌 2 小时。添加 Et<sub>2</sub>O, 分离各层且再用 Et<sub>2</sub>O 萃取水层。合并的有机层相继用 1M NaOH 水溶液、水及盐水洗涤且接着经无水 MgSO<sub>4</sub>, 过滤且在减压下浓缩。通过 FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3) 纯化, 得到呈淡黄色固体状的 4-溴-2-(二氟甲氧基) 苯甲醛 (3.820g, 62%)。LC-MS B:  $t_R = 0.92\text{min}$ ; 未电离。

[0721] A.2.40. 2-(2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯基) 乙酸甲酯

在室温下, 向 2-(4-溴-2-丙基苯基) 乙酸甲酯 (2.380g, 8.78mmol) 于无水 DMF (20mL) 中的溶液中添加 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双 (1,3,2-二氧杂硼杂环戊) (2.251g, 8.78mmol)、乙酸钾 (3.446g, 35.10mmol) 及 Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (714mg, 0.96mmol)。在氮气下将反应混合物加热至 90°C 保持 16 小时。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤, 用 EtOAc 洗涤。用水洗涤滤液且用 EtOAc 萃取水层两次。接着, 合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过 FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1) 纯化, 得到呈无色油状的 2-(2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯基) 乙酸甲酯 (2.230g, 80%)。LC-MS B:  $t_R = 1.10\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319.31$ 。

[0722] A.2.40.1. 2-(4-溴-2-丙基苯基) 乙酸甲酯

在室温下, 向 2-(4-溴-2-丙基苯基) 乙酸 (2.770g, 10.80mmol) 于无水 DMF (20mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (5.265g, 16.20mmol) 及碘甲烷 (1.02mL, 16.20mmol) 且在氮气下, 在室温下搅拌反应混合物 1 小时。添加水及 Et<sub>2</sub>O 且分离各层。用 Et<sub>2</sub>O 萃取水层两次且合并的有机层用

盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状的2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸甲酯(2.380g,81%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.04min;未电离。

[0723] A.2.40.2. 2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸

在氮气下,将2-(4-溴-2-丙基苯基)乙腈(2.570g,10.80mmol)、水(10mL)、95%硫酸(11.5mL)及乙酸(8mL)的混合物加热至110℃保持3小时。接着,使反应混合物冷却至室温且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈淡灰色固体状的粗2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸(3.390g,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.91min;未电离。

[0724] A.2.40.3. 2-(4-溴-2-丙基苯基)乙腈

用氰化钠(767mg,15.60mmol)处理4-溴-1-(氯甲基)-2-丙基苯(2.980g,12.00mmol)于MeCN(32mL)及水(3.9mL)中的溶液且在氮气下将反应混合物加热至80℃隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且用水稀释。在减压下移除乙腈且用DCM萃取反应混合物两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至EtOAc)纯化,得到呈淡黄色油状的2-(4-溴-2-丙基苯基)乙腈(2.570g,90%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.02min;未电离。

[0725] A.2.40.4. 4-溴-1-(氯甲基)-2-丙基苯

用亚硫酰氯(1.69mL,23.10mmol)逐滴处理经冷却(0℃)的(4-溴-2-丙基苯基)甲醇(2.650g,11.60mmol)及氯化锌(39.4mg,0.289mmol)于无水DCM(23mL)中的混合物且在0℃下搅拌反应混合物3小时,且接着在室温下搅拌隔夜。在减压下浓缩反应混合物,得到呈灰色油状的粗4-溴-1-(氯甲基)-2-丙基苯(2.98g,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.10min;未电离。

[0726] A.2.40.5. (4-溴-2-丙基苯基)甲醇

向经冷却(-78℃)的4-溴-2-丙基苯甲酸甲酯(3.300g,12.80mmol)于无水THF(60mL)中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝溶液(1M于甲苯中,38.5mL,38.5mmol)。在氮气下,在-78℃下再搅拌混合物15分钟且接着使其升温至0℃。在0℃下继续搅拌45分钟,且相继用水(1.5mL)、2.8N NaOH水溶液(1.5mL)及水(4mL)处理经冷却的反应混合物。接着使混合物升温至室温且继续搅拌30分钟。所得混合物经硅藻土过滤,用THF洗涤且滤液在减压下浓缩至干燥。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色油状的(4-溴-2-丙基苯基)甲醇(2.650g,90%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.91min;未电离。

[0727] A.2.40.6. 4-溴-2-丙基苯甲酸甲酯

在室温下,向4-溴-2-丙基苯甲酸(3.590g,14.80mmol)于无水DMF(30mL)中的溶液中相继添加碳酸铯(9.623g,29.50mmol)及碘甲烷(1.86mL,29.50mmol)且在室温下搅拌反应混合物16小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色油状的4-溴-2-丙基苯甲酸甲酯(3.300g,87%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.05min;未电离。

[0728] A.2.40.7. 4-溴-2-丙基苯甲酸

向经冷却(0℃)的4-溴-2-氟苯甲酸(5.000g,22.40mmol)于无水THF(40mL)中的溶液中逐滴添加溴化丙基镁溶液(2.0M于THF中,33.50mL,67.00mmol)且在氮气下,在室温下再搅拌反应混合物隔夜。接着,向经冷却(0℃)的反应混合物中逐滴添加MeOH(10mL),在0℃下再搅拌5分钟。接着,所得混合物在减压下浓缩至干燥且将残余物分配于EtOAc与2M HCl水溶

液之间。分离各层,且用Et0Ac萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/Et0Ac=3/2)纯化,得到呈无色固体状的4-溴-2-丙基苯甲酸(3.590g,66%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.93min;未电离。

[0729] A.2.41. 2-(2-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸甲酯(900mg,3.24mmol)于无水DMF(15mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(832mg,3.24mmol)、乙酸钾(1.274g,13.00mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(264mg,0.35mmol)。在氮气下将反应混合物加热至90℃隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用Et0Ac洗涤。用水洗涤滤液且用Et0Ac萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/Et0Ac=4/1)纯化,得到呈浅黄色油状的2-(2-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯(708mg,72%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.05min;[M+H]<sup>+</sup>=305.22。

[0730] A.2.41.1. 2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸(2.118g,8.05mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加碳酸铯(5.246g,16.10mmol)及碘甲烷(1.01mL,16.10mmol)且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物1小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/Et0Ac=7/3)纯化,得到呈浅黄色油状的2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸甲酯(2.043g,99%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.99min;未电离。

[0731] A.2.41.2. 2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸

在氮气下,将2-(4-溴-2-乙基苯基)乙腈(1.859g,7.99mmol)、水(7.5mL)、95%硫酸(8.3mL)及乙酸(5.8mL)的混合物加热至110℃保持4小时。接着,使反应混合物冷却至室温且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈琥珀色固体状的粗2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸(2.118g,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.85min;未电离。

[0732] A.2.41.3. 2-(4-溴-2-乙基苯基)乙腈

用氰化钠(553mg,10.80mmol)处理4-溴-1-(氯甲基)-2-乙基苯(2.050g,8.34mmol)于MeCN(24mL)及水(3mL)中的溶液且在氮气下将反应混合物加热至80℃隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且用水稀释。在减压下移除乙腈且用DCM萃取反应混合物两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/Et0Ac=7/3)纯化,得到呈无色固体状的2-(4-溴-2-乙基苯基)乙腈(1.859g,99%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.95min;未电离。

[0733] A.2.41.4. 4-溴-1-(氯甲基)-2-乙基苯

用亚硫酰氯(1.21mL,16.60mmol)逐滴处理经冷却(0℃)的(4-溴-2-乙基苯基)甲醇(1.854g,8.30mmol)及氯化锌(28.3mg,0.208mmol)于无水DCM(20mL)中的混合物且在0℃下搅拌反应混合物2小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈淡紫色油状的粗4-溴-1-(氯甲基)-2-乙基苯(2.050g,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.04min;未电离。

[0734] A.2.41.5. (4-溴-2-乙基苯基)甲醇

向经冷却(-78°C)的4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(2.219g, 9.01mmol)于无水THF(60mL)中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝溶液(1M于甲苯中, 27.0mL, 27.0mmol)。在氮气下, 在-78°C下再搅拌混合物15分钟且接着使其升温至0°C。在0°C下继续搅拌45分钟, 且相继用水(1mL)、2.8N NaOH水溶液(1mL)及水(3mL)处理经冷却的反应混合物。接着使混合物升温至室温且再搅拌30分钟。所得混合物经硅藻土过滤, 用THF洗涤且滤液在减压下浓缩至干燥。添加EtOAc及水且分离各层。水层用EtOAc萃取两次且合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化, 得到(4-溴-2-乙基苯基)甲醇(1.854g, 96%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.84min; 未电离。

[0735] A.2.41.6. 4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯

在室温下, 向4-溴-2-乙基苯甲酸(3.003g, 12.80mmol)于无水DMF(30mL)中的溶液中添加碳酸铯(8.355g, 25.60mmol)及碘甲烷(1.61mL, 25.60mmol)且在室温下搅拌反应混合物1小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化, 得到呈透明油状的4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(2.735g, 88%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=1.02min; 未电离。

[0736] A.2.41.7. 4-溴-2-乙基苯甲酸

向经冷却(0°C)的4-溴-2-氟苯甲酸(5.000g, 22.40mmol)于无水THF(40mL)中的溶液中逐滴添加溴化乙基镁溶液(1.0M于THF中, 67.1mL, 67.1mmol)且在氮气下, 在室温下再搅拌反应混合物3小时。接着, 向经冷却(0°C)的反应混合物中逐滴添加MeOH(15mL), 在0°C下再搅拌5分钟。接着, 所得混合物在减压下浓缩至干燥且将残余物分配于EtOAc与2M HCl水溶液之间。分离各层, 且用EtOAc萃取水层两次。接着, 合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化, 得到呈无色固体状的4-溴-2-乙基苯甲酸(3.003g, 59%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.87min; 未电离。

[0737] A.2.42. 2-(2-丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸

向2-(2-丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸丙酯(308mg, 0.85mmol)于EtOH(9mL)中的溶液中添加NaOH(10%水溶液, 3.4mL)且在室温下搅拌混合物2小时。在真空中移除EtOH。使用1N HCl将所得碱性水层的pH值调节至pH=3-4且用EtOAc萃取两次。合并的有机层用水、盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在真空中移除溶剂, 得到呈白色粉末状的标题化合物(0.238g, 87%)。LC-MS A: t<sub>R</sub>=0.88min; [M+H]<sup>+</sup>=321.08。

[0738] A.2.42.1. 2-(2-丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸丙酯

根据关于A.2.12.所描述的程序, 以2-(4-溴-2-丙氧基苯基)乙酸丙酯为起始物质制备标题化合物。LC-MS A: t<sub>R</sub>=1.04min; [M+H]<sup>+</sup>=363.12。

[0739] A.2.42.2. 2-(4-溴-2-丙氧基苯基)乙酸丙酯

向4-溴-2-羟基苯基乙酸(1.50g, 6.37mmol)于DMF(50mL)中的溶液中添加1-碘丙烷(1.38mL, 14mmol, 2.2eq.)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.23g, 19.1mmol)。在100°C下搅拌反应混合物隔夜, 接着冷却至室温。添加水, 且在减压下移除DMF。将残余物分配于EtOAc与水之间。用EtOAc再萃取水层两次。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)且在真空中浓缩。通过FC(Hept: EtOAc 100:0至90:10)纯化残余物, 得到呈无色油状的标题化合物(0.775g, 39%)。LC-MS

A:  $t_R = 1.00\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+ = 315.07$ 。

[0740] A.2.43. 3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

在-78°C下,向二异丙酰胺基锂(2.0M于THF/庚烷/乙基苯中,10mL,9.6mmol)于THF(20mL)中的溶液中逐滴添加3-乙基噻吩-2-甲酸甲酯(1123mg,6.4mmol)于THF(15mL)中的溶液。在-78°C下搅拌反应混合物10分钟,接着逐滴添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊(2mL,9.6mmol)于THF(25mL)中的溶液,在-78°C下搅拌反应混合物20分钟,接着使其升温至室温且搅拌1.5小时。在0°C下向反应混合物中添加2N HCl(25mL,51.2mmol)且搅拌5分钟。用EtOAc萃取混合物(3次)。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干燥,得到呈橙色油状的标题化合物(2.00g,定量),其在静置时结晶。LC-MS B:  $t_R = 1.10\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+ = 297.27$ 。

[0741] A.2.44. Rac-2-(2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)丙酸甲酯

根据关于A.2.12.所描述的程序,以rac-2-(4-溴-2-丙基苯基)丙酸甲酯为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.14\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+ = 333.25$ 。

[0742] A.2.44.1. Rac-2-(4-溴-2-丙基苯基)丙酸甲酯

向2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸(A.2.40.2.,2150mg,8.36mmol)于无水DMF(10mL)中的溶液中相继添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5449mg,16.7mmol)及碘甲烷(1.05mL,16.7mmol)。在室温下搅拌反应混合物隔夜。添加水且用Et<sub>2</sub>O萃取混合物(3次)。混合有机层且用水洗涤(2次),接着经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩至干燥。通过FC(Hept/EtOAc 1:0至1:1)纯化,得到呈淡黄色油状的标题化合物(1.60g,76%)。LC-MS B:  $t_R = 1.04\text{min}$ ;未电离。

[0743] A.2.45. 3-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)丙酸

根据关于A.2.12.所描述的程序,以3-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)丙酸为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.85\text{min}; [\text{M}+\text{H}]^+ = 323.16$ 。

[0744] A.2.45.1. 3-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)丙酸

向NaH(60%于油中,1431mg,35.8mmol)于DMF(10mL)中的悬浮液中逐滴添加含4-溴-2-甲氧基苯酚(2850mg,13.8mmol)的DMF(10mL)。在30分钟之后,逐滴添加含3-溴丙酸(2525mg,16.5mmol)的DMF(8mL)且在室温下搅拌反应混合物隔夜。小心地添加2M HCl水溶液且用EtOAc萃取所得混合物(3次)。混合有机层且用水洗涤(2次),接着经相分离器干燥且浓缩至干燥。通过FC(Hept/EtOAc 1:0至1:1)纯化,得到呈白色固体状的标题化合物(1.29g,34%)。LC-MS B:  $t_R = 0.78\text{min}$ ;未电离。

[0745] A.2.46. 1-(2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)环丙烷-1-甲酸

根据关于A.2.12.所描述的程序,以1-(4-溴-2-丙基苯基)环丙烷-1-甲酸为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.02\text{min}; [\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 372.47$ 。

[0746] A.2.46.1. 1-(4-溴-2-丙基苯基)环丙烷-1-甲酸

向含有1-(4-溴-2-丙基苯基)环丙烷-1-甲腈(465mg,1.69mmol)且配备有冷凝器的烧瓶中相继添加H<sub>2</sub>O(1.6mL)、AcOH(1.2mL)及H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1.8mL)。在110°C下搅拌反应混合物3天,接

着冷却至室温。将反应混合物倒入冰水中且用DCM萃取混合物(3次)。用1N NaOH洗涤经合并的有机层。再次用EtOAc萃取碱性水层。通过添加2N HCl将水层酸化至pH 2-3。接着,用EtOAc萃取此酸性水层两次。合并此等有机层(酸性萃取),用水、盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈白色固体状的标题化合物(283mg,65%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.96min;未电离。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,d<sub>6</sub>-DMSO)δ:12.13-12.49(m,1H),7.36-7.41(m,1H),7.23-7.33(m,1H),7.13-7.22(m,1H),2.59-2.67(m,2H),1.61(m,2H),1.43-1.56(m,2H),1.06-1.15(m,2H),0.81-0.98(m,3H)。

[0747] A.2.46.2. 1-(4-溴-2-丙基苯基)环丙烷-1-甲腈

在室温下,在氩气下,向2-(4-溴-2-丙基苯基)乙腈(A.3.42.3.,1180mg,4.81mmol)于甲苯(25mL)中的溶液中添加1,2-二溴乙烷(1.26mL,14.4mmol)、氯化苯甲基三乙基铵(89.4mg,0.385mmol)及NaOH(1346mg,33.6mmol)。在110℃下搅拌反应混合物2夜,接着使其冷却至室温且添加1,2-二溴乙烷(1.26mL,14.4mmol)、氯化苯甲基三乙基铵(89.4mg,0.385mmol)及NaOH(1346mg,33.6mmol)且在110℃下搅拌反应混合物隔夜。一旦在室温下,用水淬灭反应混合物且在真空中浓缩。将残余物分配于EtOAc与水之间。再次用EtOAc萃取水性物质。合并的有机层用水、盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在真空中浓缩。通过FC(Hept:EtOAc,100:0至95:5)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(468mg,37%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.06min;[M+H]<sup>+</sup>=263.92。

[0748] A.2.47. 3-羟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

向在-78℃下经冷却的3-羟基噻吩-2-甲酸甲酯(815mg,5.15mmol)于THF(36mL)中的溶液中逐滴添加二异丙酰胺基锂(2.0M于THF/己烷中,7.75mL,15.5mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物10分钟,接着逐滴添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊(2.36mL,11.3mmol)于THF(12mL)中的溶液且在-78℃下保持搅拌反应混合物15分钟,接着使其经2小时升温至室温。向反应混合物中添加1M HCl(42mL,41.2mmol)且用EtOAc(3×40mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥且在真空中移除溶剂,得到呈褐色油状物的标题化合物(1.7g,定量),其在静置时结晶。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.86min;未电离。

[0749] A.2.48. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)乙酸

用10%NaOH(7.64mL,19.1mmol)处理2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)乙酸乙酯(1.285g,3.82mmol)于EtOH(15mL)中的溶液且在50℃下搅拌反应混合物30分钟。使反应混合物冷却至室温且用EtOAc稀释。添加2N HCl(15mL)达到酸性pH值(<1)。用EtOAc萃取水层两次。所得有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥且浓缩,得到呈橙色浆料状的标题化合物(1.11g,90%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.80min;[M+H]<sup>+</sup>=323.12。

[0750] A.2.48.1. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)乙酸乙酯

相继用Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.10g,18.7mmol)及溴乙酸乙酯(1.48mL,13.1mmol)处理2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯酚(3.47g,12.5mmol)于无水DMF(50mL)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物1小时。添加水且用Et<sub>2</sub>O萃取混合物(3次)。接着,合并的有机层相继用水(2次)及盐水连续,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩至干燥,得到呈无

色油状的纯产物 (1.46g, 77%)。LC-MS A:  $t_R = 0.94\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351.18$ 。

[0751] A.2.49. 5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-醇

根据关于A.2.12.所描述的程序,以5-(4-溴苯基)-2,3-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-酮为起始物质制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.82\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 330.07$ 。

[0752] A.2.50. 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吲哚-7-甲酸甲酯

根据关于A.2.12.所描述的程序,以4-溴-1H-吲哚-7-甲酸甲酯为起始物质制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.95\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302.23$ 。

[0753] A.2.51. 3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)丙酸

向 (E)-3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)丙烯酸甲酯 (250mg, 0.786mmol) 于 MeOH (15mL) 中的溶液中添加湿润的 5% Pd/C (50mg)。接着,容器用  $\text{N}_2$  惰性化且用  $\text{H}_2$  吹扫。将混合物置放于高压釜中且在 4 巴  $\text{H}_2$  下,在室温下搅拌隔夜,接着在 4 巴  $\text{H}_2$  下,在 50 °C 下搅拌 1 天。在沃特曼过滤器上过滤之后,添加 10% NaOH (1.18mL, 11.8mmol) 且在室温下搅拌反应混合物 1 小时。接着,用 2N HCl 处理直至  $\text{pH} < 1$  且用 EtOAc 萃取两次。有机层经  $\text{MgSO}_4$  干燥且浓缩,得到呈深黄色油状的标题化合物 (287mg, 74%)。LC-MS A:  $t_R = 0.86\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 327.09$ 。

[0754] A.2.51.1. (E)-3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)丙烯酸甲酯

根据关于A.2.47.所描述的程序,以 (E)-3-(3-乙氧基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯为起始物质制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 1.02\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339.14$ 。

[0755] A.2.51.2. (E)-3-(3-乙氧基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯

在室温下搅拌 3-乙氧基噻吩-2-甲醛 (2.90g, 18.6mmol)、溴乙酸甲酯 (3.07mL, 33.4mmol) 及三苯基膦 (7.305g, 27.8mmol) 于饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (100mL) 中的悬浮液 5 小时。添加 THF (30mL) 且在室温下搅拌反应混合物隔夜。接着用 DCM 萃取两次。合并的有机层经  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤且在真空中浓缩。通过 FC (Hept/EtOAc 9:1) 纯化粗物质,得到呈深橙色油状的标题化合物 (2.9g, 100%)。LC-MS A:  $t_R = 0.69\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 198.26$ 。

[0756] A.2.52. 2-乙氧基-6-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸

根据关于A.2.12.所描述的程序,以4-溴-2-乙氧基-6-丙基苯甲酸为起始物质制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.90\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335.11$ 。

[0757] A.2.52.1. 4-溴-2-乙氧基-6-丙基苯甲酸

向含 4-溴-2-氟-6-丙基苯甲酸 (3430mg, 13.9mmol) 的 DMF (20mL) 中逐份添加氢化钠 (60% 于油中, 1222mg, 30.5mmol)。当剧烈气体逸出减缓时,添加含无水乙醇 (0.891mL, 15.3mmol) 的 5mL DMF 且在 100 °C 下加热反应混合物 1 小时。在冷却之后,将混合物倒入水中且将 pH 值调节至 3, 且接着用 EtOAc 萃取 3 次。合并的有机相用水、盐水洗涤,经  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤且浓缩。通过 FC (庚烷/乙酸乙酯 100:0 至 80:20) 纯化残余物,得到呈橙色固体的标题化合物 (2.19g, 95%)。LC-MS A:  $t_R = 0.86\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 286.98$ 。

[0758] A.2.53. 5-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)异噁唑-3-醇

在-78℃下,在氮气下向5-(4-溴-2-甲氧基苯基)异噁唑-3-醇(158mg,0.585mmol)于无水THF(4mL)中的搅拌溶液中逐滴添加丁基锂(1.6M于己烷中,1.1mL,1.76mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物25分钟,接着逐滴添加异丙氧基硼酸频哪醇酯(0.418mL,2.05mmol)且在-78℃下搅拌反应混合物45分钟,接着在室温下搅拌40分钟。反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭且用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤两次,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过FC(Hept:EtOAc 9:1至8:2)纯化残余物,得到呈白色固体状的预期产物(42mg,23%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.86min;[M+H]<sup>+</sup>=318.14。

[0759] A.2.53.1. 5-(4-溴-2-甲氧基苯基)异噁唑-3-醇

在室温下,向3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-氧代基-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙酰胺(284mg,0.763mmol)于MeOH(1.7mL)中的搅拌悬浮液中逐滴添加浓盐酸(6.8mL)。在室温下搅拌反应混合物30分钟。添加水(4mL)且滤出沉淀物,用1.2mL水洗涤,得到呈白色固体状的预期产物(169mg,82%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.79min,[M+H]<sup>+</sup>=271.99。

[0760] A.2.53.2. 3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-氧代基-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丙酰胺

在室温下,向3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-氧代基丙酸乙酯(971mg,1.33mmol)于NMP(15.7mL)中的溶液中相继添加O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟基胺(512mg,4.19mmol)及DMAP(433mg,3.55mmol)。将反应混合物加热至115℃且搅拌隔夜,接着冷却至室温。将混合物分配于40mL0.5M HCl(pH 2)与40mL EtOAc之间。用40mL饱和NaCl洗涤有机层三次。再用40mL EtOAc萃取水层。合并有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过FC(Hept:EtOAc)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(301mg,25%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.76min,[M+H]<sup>+</sup>=373.98。

[0761] A.2.53.3. 3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-氧代基丙酸乙酯

使1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙酮(1.00g,4.37mmol)溶解于碳酸二乙酯(5.6mL,46.2mmol)中。小心地添加NaH(于油中的66%悬浮液,384mg,9.6mmol)。在室温下搅拌反应混合物隔夜。小心地添加水且用EtOAc萃取混合物两次。有机层用水、盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过FC(Hept-EtOAc)纯化残余物,得到呈浅黄色油状的标题化合物(933mg,71%)。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.87min,[M+H]<sup>+</sup>=303.01。

[0762] A.2.54. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)-2-氧代基乙酸乙酯

根据关于A.2.12.所描述的程序,以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)-2-氧代基乙酸乙酯为起始物质制备标题化合物。LC-MS A:t<sub>R</sub>=0.98min;[M+H]<sup>+</sup>=349.19。

[0763] A.2.54.1. 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)-2-氧代基乙酸乙酯

向2-(4-溴-2-羟基苯基)-2-氧代基乙酸(1.00g,3.88mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.605g)于DMF(10mL)中的溶液中添加碘乙烷(0.799mL,9.69mmol)且在50℃下搅拌反应混合物2天。添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.605g,11.6mmol)及碘乙烷(0.799mL,9.69mmol)且在60℃下搅拌反应混合物20小时。过滤反应混合物,用DCM冲洗且在减压下浓缩。通过FC(Hept/EtOAc 1:0至4:1)纯化残余物,得到呈米色固体状的标题化合物(0.921g,79%)。LC-MSA:t<sub>R</sub>=0.92min;[M+H]<sup>+</sup>=303.03。

[0764] A.2.55. 1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮

根据关于A.2.12.所描述的程序,以7-溴-1-甲基-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮为起始物质制备标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.80\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.18$ 。

[0765] A.2.56. 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯

在室温下,向6-溴苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.850g,6.87mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(1.763g,6.87mmol)、乙酸钾(2.699g,27.50mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(559mg,0.75mmol)。在氮气下,将反应混合物加热至95°C隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用Et<sub>2</sub>O洗涤。用水洗涤滤液且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈浅黄色固体状的6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.528g,70%)。LC-MS B:  $t_R = 1.11\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317.23$ 。

[0766] A.2.57. 3-乙氧基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)环丁-3-烯-1,2-二酮

使3-乙氧基-4-(三丁基锡烷基)环丁-3-烯-1,2-二酮(335mg,0.807mmol)及4-碘基苯基硼酸频哪醇酯(298mg,0.904mmol)溶解于DMF(4mL)中,同时用N<sub>2</sub>鼓泡5分钟。添加反苯甲基(氯)双(三苯基膦)钯(II)(36.7mg,0.0484mmol)及CuI(15.4mg,0.0807mmol)且在室温下搅拌反应混合物3小时,接着经微玻璃过滤器过滤,在真空中浓缩且通过FC(Hept:EtOAc 100:0至80:20)纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(127mg,48%)。LC-MS A:  $t_R = 0.97\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 370.07$ 。

[0767] A.2.58. 5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)异噁唑-3-醇

在-78°C下,在氮气下,向5-(4-溴-2-乙氧基苯基)异噁唑-3-醇(286mg,1.01mmol)及2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊(0.733mL,3.52mmol)于无水THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加2.5M丁基锂溶液(2mL,5.03mmol)。在-78°C下搅拌反应混合物15分钟,接着在-78°C下添加水且在室温下搅拌混合物40分钟。添加饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液且用EtOAc萃取水相。有机层用盐水洗涤两次,接着经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过FC(Hept至Hept/EtOAc 1:1)纯化粗残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(390mg,定量)。LC-MS B:  $t_R = 0.98\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332.34$ 及  $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+ = 373.55$ 。

[0768] A.2.58.1. 5-(4-溴-2-乙氧基苯基)异噁唑-3-醇

向3-(4-溴-2-乙氧基苯基)丙炔酸乙酯(1017mg,3.42mmol)于EtOH(30mL)中的溶液添加羟基胺盐酸盐(721mg,10.3mmol),接着逐滴添加10%NaOH(6.85mL,18.8mmol);在室温下搅拌反应混合物隔夜。在减压下馏出溶剂,使所得残余物悬浮于水中,且用2N HCl水溶液将悬浮液调节至pH 2-3。滤出所得固体,得到呈白色固体状的标题化合物(380mg,39%)。LC-MS B:  $t_R = 0.91\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284.17/286.25$ 。

[0769] A.2.58.2. 3-(4-溴-2-乙氧基苯基)丙炔酸乙酯

在反应装置中设置CO<sub>2</sub>入口且CO<sub>2</sub>连续鼓泡至((4-溴-2-乙氧基苯基)乙炔基)三甲

基硅烷 (1950mg, 6.56mmol) 于DMSO (20mL) 中的搅拌溶液中。添加氟化铯 (1220mg, 7.87mmol) 且在室温下搅拌反应混合物2小时。停止CO<sub>2</sub>鼓泡且逐滴添加碘乙烷 (0.639mL, 7.87mmol)。在室温下再搅拌反应混合物3小时且接着倒入水中。用EtOAc萃取水相两次,且用水反洗经合并的有机层,且最终用盐水洗涤。有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干燥。通过FC (Hept:EtOAc 100:0至85:15) 纯化,得到呈橙色油状的标题化合物 (1.017g, 52%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.08min; [M+H]<sup>+</sup>=297.20/299.23。

[0770] A.2.58.3. ((4-溴-2-乙氧基苯基)乙炔基)三甲基硅烷

向4-溴-2-乙氧基-1-碘基苯 (2120mg, 6.48mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中添加TEA (2.71mL, 19.5mmol)、乙炔基甲基硅烷 (1.12mL, 7.78mmol) 及碘化铜 (61.7mg, 0.324mmol)。使反应混合物脱气且在氩气下置放3次。接着,添加反-二氯双(三苯基膦)钯(II) (91mg, 0.13mmol) 且将反应混合物最后一次脱气,置放在氩气下且在70℃下搅拌16小时。使混合物冷却至室温且分配于EtOAc与水之间。有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且蒸发溶剂。通过FC (Hept:EtOAc 100:0至90:10) 纯化所得残余物,得到呈橙色油状的标题化合物 (1.95g, 100%)。LC-MSB:t<sub>R</sub>=1.18min; 未电离; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ: 7.31 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.10 (dd, J<sub>1</sub>=1.7Hz, J<sub>2</sub>=8.1Hz, 1H), 4.09 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.33 (t, J=6.8Hz, 3H), 0.22 (s, 9H)。

[0771] A.2.59. 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮

根据关于A.2.12.所描述的程序,以3-(4-溴苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.90min; [M+MeCN]<sup>+</sup>=330.12。

[0772] A.2.60. 2-(2-氯-6-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙酸甲酯 (254mg, 0.87mmol) 于无水DMF (10mL) 中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊) (223mg, 0.87mmol)、乙酸钾 (342mg, 3.48mmol) 及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (70mg, 0.095mmol)。在氮气下将反应混合物加热至90℃保持5.5小时。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。用水洗涤滤液且用EtOAc萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1) 纯化,得到呈淡黄色油状的2-(2-氯-6-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯 (126mg, 43%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.14min; [M+H]<sup>+</sup>=339.35。

[0773] A.2.60.1. 2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙酸 (259mg, 0.93mmol) 于无水DMF (9mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (456mg, 1.40mmol) 及碘甲烷 (70μL, 1.12mmol) 且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物30分钟。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1) 纯化,得到呈淡黄色固体状的2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙酸甲酯 (254mg, 93%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.03min; 未电离。

[0774] A.2.60.2. 2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙酸

在氮气下,将2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙腈 (511mg, 1.98mmol)、氢氧化钾 (333mg,

5.93mmol) 于 EtOH (15mL) 及水 (15mL) 中的混合物加热至 110°C 保持 24 小时。接着，使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩。相继添加 1M HCl 水溶液及 DCM，接着分离各层且用 DCM 萃取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤，经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤且在减压下浓缩，得到呈灰白色固体状的粗 2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基) 乙酸 (259mg)。LC-MS B:  $t_R = 0.90\text{min}$ ; 未电离。

[0775] A.2.60.3. 2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基) 乙腈

用氰化钠 (176mg, 3.59mmol) 处理 5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-乙基苯 (740mg, 2.76mmol) 于 MeCN (14mL) 及水 (2mL) 中的溶液且在氮气下将反应混合物加热至 80°C 隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且用水稀释。在减压下移除乙腈且用 DCM 萃取混合物两次。合并的有机层经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤且在减压下浓缩。通过 FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1) 纯化，得到呈无色油状的 2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基) 乙腈 (511mg, 72%)。LC-MS B:  $t_R = 0.99\text{min}$ ; 未电离。

[0776] A.2.60.4. 5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-乙基苯

用亚硫酰氯 (0.37mL, 5.17mmol) 逐滴处理经冷却 (0°C) 的 (4-溴-2-氯-6-乙基苯基) 甲醇 (645mg, 2.58mmol) 及氯化锌 (9mg, 0.064mmol) 于无水 DCM (10mL) 中的混合物且在 0°C 下搅拌反应混合物 3 小时，且接着在室温下搅拌隔夜。在减压下浓缩反应混合物，得到呈灰色油状的粗 5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-乙基苯 (740mg, 定量)。LC-MS B:  $t_R = 1.09\text{min}$ ; 未电离。

[0777] A.2.60.5. (4-溴-2-氯-6-乙基苯基) 甲醇

向经冷却 (-78°C) 的 4-溴-2-氯-6-乙基苯甲酸甲酯 (2.115g, 7.62mmol) 于无水 THF (50mL) 中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝溶液 (1M 于甲苯中, 45.7mL, 45.7mmol)。在氮气下，在 -78°C 下再搅拌混合物 15 分钟且接着使其升温至 0°C。在 0°C 下继续搅拌 45 分钟，且相继用水 (2mL)、2.8N NaOH 水溶液 (2mL) 及水 (5mL) 处理经冷却的反应混合物。接着使混合物升温至室温且再搅拌 30 分钟。所得混合物经硅藻土过滤，用 THF 洗涤且滤液在减压下浓缩至干燥。添加 EtOAc 及水且分离各层。水层用 EtOAc 萃取两次且合并的有机层经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤且在减压下浓缩。通过 FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1) 纯化，得到纯 (4-溴-2-氯-6-乙基苯基) 甲醇 (645mg, 34%)。LC-MS B:  $t_R = 0.89\text{min}$ ; 未电离。

[0778] A.2.60.6. 4-溴-2-氯-6-乙基苯甲酸甲酯

在室温下，向 4-溴-2-氯-6-乙基苯甲酸 (2.660g, 10.10mmol) 于无水 DMF (20mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (4.933g, 15.10mmol) 及碘甲烷 (0.76mL, 12.10mmol) 且在室温下搅拌反应混合物 1.5 小时。添加水及 Et<sub>2</sub>O 且分离各层。用 Et<sub>2</sub>O 萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤，经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤且在减压下浓缩。通过 FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1) 纯化，得到呈无色油状的 4-溴-2-氯-6-乙基苯甲酸甲酯 (1.930g, 69%)。LC-MS B:  $t_R = 1.03\text{min}$ ; 未电离。

[0779] A.2.60.7. 4-溴-2-氯-6-乙基苯甲酸

向经冷却 (0°C) 的 4-溴-2-氯-6-氟苯甲酸 (4.530g, 17.00mmol) 于无水 THF (40mL) 中的溶液中逐滴添加溴化乙基镁溶液 (1.0M 于 THF 中, 67.9mL, 67.9mmol) 且在氮气下，在室温下再搅拌反应混合物 50 分钟。接着，向经冷却 (0°C) 的反应混合物中逐滴添加 MeOH (20mL)，在 0°C 下再搅拌 5 分钟。接着，所得混合物在减压下浓缩至干燥且将残余物分配于 EtOAc 与 2M HCl 水溶液之间。分离各层，且用 EtOAc 萃取水层两次。接着，合并的有机层用盐水洗涤，经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤且在减压下浓缩。通过 FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1) 纯化，得到呈无色

固体状的4-溴-2-氯-6-乙基苯甲酸(2.660g,59%)。LC-MS B: $t_R=0.86\text{min}$ ;未电离。

[0780] A.2.61. 2-(2-乙基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸甲酯(1.176g,4.34mmol)于无水DMF(15mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(1.112g,4.34mmol)、乙酸钾(1.703g,17.30mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(353mg,0.47mmol)。在氮气下将反应混合物加热至90℃保持16小时。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。用水洗涤滤液且用EtOAc萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈浅绿色油状的2-(2-乙基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯(895mg,65%)。LC-MS B: $t_R=1.08\text{min}$ ; [M+H]<sup>+</sup>=319.28。

[0781] A.2.61.1. 2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸(2.993g,11.60mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加碳酸铯(7.585g,23.30mmol)及碘甲烷(1.46mL,23.30mmol)且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物5小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈黄色油状的2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸甲酯(1.176g,37%)。LC-MS B: $t_R=1.03\text{min}$ ;未电离。

[0782] A.2.61.2. 2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸

在氮气下,将2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙腈(2.477g,10.40mmol)、水(10mL)、95%硫酸(11mL)及乙酸(7.5mL)的混合物加热至110℃保持1.5小时。接着,使反应混合物冷却至室温且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈灰白色固体状的粗2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸(2.993g,定量)。LC-MS B: $t_R=0.81\text{min}$ ;未电离。

[0783] A.2.61.3. 2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙腈

用氰化钠(764mg,15.00mmol)处理5-溴-2-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基苯(2.849g,11.50mmol)于MeCN(30mL)及水(3.7mL)中的溶液且在氮气下将反应混合物加热至80℃保持1小时。接着使反应混合物冷却至室温且用水稀释。在减压下移除乙腈且用DCM萃取反应混合物两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈透明油状的2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙腈(2.477g,90%)。LC-MS B: $t_R=0.99\text{min}$ ;未电离。

[0784] A.2.61.4. 5-溴-2-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基苯

用亚硫酰氯(1.61mL,22.00mmol)逐滴处理经冷却(0℃)的(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)甲醇(2.525g,11.00mmol)及氯化锌(37.6mg,0.276mmol)于无水DCM(30mL)中的混合物且在0℃下搅拌反应混合物1小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈淡棕色油状的粗5-溴-2-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基苯(2.849g,定量)。LC-MS B: $t_R=1.08\text{min}$ ;未电离。

[0785] A.2.61.5. (4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)甲醇

向经冷却(-78℃)的4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸甲酯(3.355g,13.00mmol)于无水THF(60mL)中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝溶液(1M于甲苯中,39.0mL,39.0mmol)。在氮气

下,在-78℃下再搅拌混合物15分钟且接着使其升温至0℃。在0℃下继续搅拌1小时,且相继用水(1mL)、2.8N NaOH水溶液(1mL)及水(3mL)处理经冷却的反应混合物。接着使混合物升温至室温且再搅拌30分钟。所得混合物经硅藻土过滤,用THF洗涤且滤液在减压下浓缩至干燥。添加EtOAc及水且分离各层。水层用EtOAc萃取两次且合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)甲醇(2.525g,84%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.87min;未电离。

[0786] A.2.61.6. 4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸甲酯

在室温下,向4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸(3.465g,14.30mmol)于无水DMF(35mL)中的溶液中添加碳酸铯(9.288g,28.50mmol)及碘甲烷(1.79mL,28.50mmol)且在室温下搅拌反应混合物1小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1)纯化,得到呈透明油状的4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸甲酯(3.355g,92%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.02min;未电离。

[0787] A.2.61.7. 4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸

向经冷却(0℃)的4-溴-2-氟-6-甲基苯甲酸(4.000g,16.30mmol)于无水THF(40mL)中的溶液中逐滴添加溴化乙基镁溶液(1.0M于THF中,49.0mL,49.0mmol)且在氮气下,在室温下再搅拌反应混合物隔夜。接着,向经冷却(0℃)的反应混合物中逐滴添加MeOH(15mL),在0℃下再搅拌5分钟。接着,所得混合物在减压下浓缩至干燥且将残余物分配于EtOAc与2M HCl水溶液之间。分离各层,且用EtOAc萃取水层两次。接着,合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1)纯化,得到呈无色固体状的4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸(3.465g,87%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.86min;未电离。

[0788] A.2.62. 2-(3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

用氮气流将2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.340g,7.27mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(1.119g,4.36mmol)、二氯化双(1,5-环辛二烯)二铱(I)(50.4mg,0.0727mmol)及4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(47.8mg,0.175mmol)于THF(35mL)中的混合物脱气且接着在氮气下,在80℃下搅拌隔夜。在减压下浓缩反应混合物,通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化残余物,得到呈淡黄色油状的2-(3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.781g,79%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.04min;[M+H]<sup>+</sup>=311.22。

[0789] A.2.62.1. 2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸(1.248g,7.33mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加碳酸铯(3.581g,11.00mmol)及碘甲烷(0.55mL,8.79mmol)且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物40分钟。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油状的2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.340g,99%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.87min;[M+H]<sup>+</sup>=185.19。

[0790] A.2.62.2. 2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸

在室温下,向2-(3-乙基噻吩-2-基)乙腈(1.150g,7.60mmol)于EtOH(6mL)及水(6mL)中

的混合物中添加氢氧化钾(1.280g, 22.80mmol)且在氮气下, 在回流下加热反应混合物75分钟。接着, 使反应混合物冷却至室温且在减压下移除乙醇。所得混合物用1M HCl水溶液处理且用DCM萃取两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈黄色油状的粗2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸(1.247g, 96%)。LC-MS B:  $t_R$ =0.72min; [M+H]<sup>+</sup>=170.94。

[0791] A.2.62.3. 2-(3-乙基噻吩-2-基)乙腈

用氰化钠(617mg, 12.60mmol)处理2-(氯甲基)-3-乙基噻吩(506mg, 3.15mmol)于无水DMSO(20mL)中的溶液且在氮气下将反应混合物加热至80℃保持40分钟。接着使反应混合物冷却至室温且用水稀释。用EtOAc萃取所得混合物三次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化, 得到呈黄色油状的2-(3-乙基噻吩-2-基)乙腈(360mg, 76%)。LC-MS B:  $t_R$ =0.83min; 未电离。

[0792] A.2.62.4. 2-(氯甲基)-3-乙基噻吩

向经冷却(0℃)的(3-乙基噻吩-2-基)甲醇(500mg, 3.52mmol)于无水DCM(18mL)中的溶液中相继添加三乙胺(0.63mL, 4.57mmol)及4-二甲氨基吡啶(43mg, 0.35mmol)。接着逐滴添加甲磺酰氯(0.32mL, 4.22mmol)且在氮气下, 在室温下搅拌所得混合物1小时。接着用水稀释反应混合物, 分离各层且用DCM萃取水层两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈黄色油状的粗2-(氯甲基)-3-乙基噻吩(505mg, 90%)。LC-MS B:  $t_R$ =0.86min; 未电离。

[0793] A.2.62.5. (3-乙基噻吩-2-基)甲醇

向经冷却(-78℃)的3-乙基噻吩-2-甲酸甲酯(2.270g, 13.30mmol)于无水THF(80mL)中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝溶液(1M于甲苯中, 40.0mL, 40.0mmol)。在氮气下, 在-78℃下再搅拌混合物10分钟且接着使其升温至0℃。在0℃下继续搅拌30分钟, 且接着相继用水(1.5mL)、15%NaOH水溶液(1.5mL)及水(4mL)处理经冷却的反应混合物。使混合物升温至室温且再搅拌1小时。所得混合物经硅藻土过滤, 用THF洗涤。添加EtOAc及水且分离各层。水层用EtOAc萃取两次且合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化, 得到呈无色油状的(3-乙基噻吩-2-基)甲醇(2.030g, 定量)。LC-MS B:  $t_R$ =0.66min; 未电离。

[0794] A.2.62.6. 3-乙基噻吩-2-甲酸甲酯

在室温下, 向3-乙基噻吩-2-甲酸(3.130g, 19.00mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中相继添加碳酸铯(9.303g, 28.60mmol)及碘甲烷(1.44mL, 22.80mmol)且在室温下搅拌反应混合物1.5小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈黄色油状的3-乙基噻吩-2-甲酸甲酯(3.340g, 定量)。LC-MS B:  $t_R$ =0.89min; [M+H]<sup>+</sup>=171.04。

[0795] A.2.63. 2-(2-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室温下, 向2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸甲酯(2.614g, 9.42mmol)于无水DMF(25mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(2.416g, 9.42mmol)、乙酸钾(3.697g, 37.70mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(766mg, 1.04mmol)。在氮气下将反应混合物加热至90℃隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤, 用EtOAc洗涤。用水洗涤滤液且用EtOAc萃取水层两次。接着, 合并的有机层用盐水洗涤, 经

MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈浅绿色油状的2-(2-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯(1.939g,63%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.08min;[M+H]<sup>+</sup>=325.19。

[0796] A.2.63.1. 2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸(2.648g,10.00mmol)于无水DMF(25mL)中的溶液中添加碳酸铯(6.548g,20.10mmol)及碘甲烷(1.26mL,20.10mmol)且在氮气下,在室温下搅拌反应混合物1小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈透明油状的2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸甲酯(2.614g,94%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.00min;未电离。

[0797] A.2.63.2. 2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸

在氮气下,将2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙腈(2.504g,10.20mmol)、水(9mL)、95%硫酸(11mL)及乙酸(7mL)的混合物加热至110℃保持4小时。接着,使反应混合物冷却至室温且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈灰白色固体状的粗2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸(2.648g,98%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.86min;未电离。

[0798] A.2.63.3. 2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙腈

用氰化钠(719mg,14.10mmol)处理5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-甲基苯(2.752g,10.80mmol)于MeCN(30mL)及水(4mL)中的溶液且在氮气下将反应混合物加热至80℃保持1小时。接着使反应混合物冷却至室温且用水稀释。在减压下移除乙腈且用DCM萃取混合物两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈无色固体状的2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙腈(2.504g,94%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.96min;未电离。

[0799] A.2.63.4. 5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-甲基苯

用亚硫酰氯(1.57mL,21.50mmol)逐滴处理经冷却(0℃)的(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)甲醇(2.529g,10.70mmol)及氯化锌(36.6mg,0.268mmol)于无水DCM(30mL)中的混合物且在0℃下搅拌反应混合物4小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈深粉红色固体状的粗5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-甲基苯(2.752g,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.05min;未电离。

[0800] A.2.63.5. (4-溴-2-氯-6-甲基苯基)甲醇

向经冷却(-78℃)的4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯(3.450g,12.60mmol)于无水THF(60mL)中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝溶液(1M于甲苯中,38.0mL,38.0mmol)。在氮气下,在-78℃下再搅拌混合物30分钟且接着使其升温至室温。在室温下继续搅拌1.5小时,且接着相继用水(1mL)、2.8N NaOH水溶液(1mL)及水(3mL)处理经冷却的反应混合物。使混合物升温至室温且再搅拌30分钟。所得混合物经硅藻土过滤,用THF洗涤且滤液在减压下浓缩至干燥。添加EtOAc及水且分离各层。水层用EtOAc萃取两次且合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到纯(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)甲醇(2.529g,85%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.90min;未电离。

[0801] A.2.63.6. 4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯

在室温下,向4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸(3.500g,13.30mmol)于无水DMF(35mL)中的溶

液中相继添加碳酸铯 (8.685g, 26.70mmol) 及碘甲烷 (1.68mL, 26.70mmol) 且在室温下搅拌反应混合物1小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3) 纯化, 得到呈深橙色油状的4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯 (3.450g, 98%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.99min; 未电离。

[0802] A.2.64. 1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

在室温下, 向4-溴-1-乙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (1.567g, 6.75mmol) 于无水DMF (15mL) 中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊) (1.715g, 6.75mmol)、乙酸钾 (2.651g, 27.00mmol) 及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (494mg, 0.67mmol)。在氮气下将反应混合物加热至90℃隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤, 用EtOAc洗涤。用水洗涤滤液且用EtOAc萃取水层两次。接着, 合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1) 纯化, 得到呈浅黄色油状的1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (841mg, 45%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.96min; [M+H]<sup>+</sup>=280.24。

[0803] A.2.64.1. 4-溴-1-乙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

在室温下, 向4-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (1.500g, 7.21mmol) 于无水DMF (15mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (1.494g, 10.80mmol) 及碘乙烷 (1.43mL, 8.65mmol) 且在氮气下, 在室温下搅拌反应混合物2.5小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3) 纯化, 得到呈透明油状的4-溴-1-乙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (1.567g, 94%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.94min; 未电离。

[0804] A.2.65. 1-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

在室温下, 向4-溴-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (1.721g, 6.99mmol) 于无水DMF (15mL) 中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊) (1.776g, 6.99mmol)、乙酸钾 (2.745g, 28.00mmol) 及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (512mg, 0.69mmol)。在氮气下将反应混合物加热至90℃隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤, 用EtOAc洗涤。用水洗涤滤液且用EtOAc萃取水层两次。接着, 合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1) 纯化, 得到呈黄色油状的1-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (1.036g, 51%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=1.02min; [M+H]<sup>+</sup>=294.33。

[0805] A.2.65.1. 4-溴-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

在室温下, 向4-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (1.500g, 7.21mmol) 于无水DMF (15mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (1.494g, 10.80mmol) 及1-碘丙烷 (0.84mL, 8.65mmol) 且在氮气下, 在室温下搅拌反应混合物隔夜。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3) 纯化, 得到呈透明油状的4-溴-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (1.721g, 97%)。LC-MS B: t<sub>R</sub>=0.99min; 未电离。

[0806] A.2.66. 2-乙氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸

使2-乙氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸乙酯(960mg, 2.38mmol)溶解于MeOH/THF(1:1) (10mL)中。接着,添加10%NaOH(4.77mL, 11.9mmol)且在室温下搅拌反应混合物4小时。用2N HCl(约10mL)处理达到酸性pH值(<2)且用EtOAc萃取。所得有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥且浓缩,得到呈黄色固体状的标题化合物(0.735g, 81%)。LC-MS B:  $t_R$ =0.91min; [M+H]<sup>+</sup>=311.26。

[0807] A.2.66.1. 2-乙氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸乙酯

根据关于A.2.12.所描述的程序,以4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:  $t_R$ =1.10min; [M+H]<sup>+</sup>=339.26。

[0808] A.2.66.2. 4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯

向4-溴-3-氟-2-羟基苯甲酸(750mg, 3.1mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1070mg, 7.74mmol)于DMF(6mL)中的溶液中添加乙基碘(0.508mL, 6.35mmol)。在室温下搅拌反应物2.5天,接着将其分配于DCM与盐水之间。水层再用DCM萃取,合并的有机物用盐水洗涤,接着干燥(MgSO<sub>4</sub>)且在减压下浓缩,得到呈深橙色油状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R$ =1.03min; [M+H]<sup>+</sup>=291.01。

[0809] A.2.67. 3-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)丙酸甲酯

在室温下,向3-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯(0.899g, 3.26mmol)于无水DMF(10mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(0.835g, 3.26mmol)、乙酸钾(1.278g, 13.00mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(265mg, 0.35mmol)。在氮气下将混合物加热至90℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。用水洗涤滤液且用EtOAc萃取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈浅黄色油状的3-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)丙酸甲酯(0.752g, 72%)。LC-MS B:  $t_R$ =1.02min; [M+H]<sup>+</sup>=321.22。

[0810] A.2.67.1. 3-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯

在室温下,向3-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙酸(1.000g, 3.86mmol)于无水DMF(10mL)中的溶液中添加碳酸铯(2.515g, 7.72mmol)及碘甲烷(0.485mL, 7.72mmol)且在氮气下,在室温下搅拌混合物1小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈透明油状的3-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯(0.899g, 85%)。LC-MS B:  $t_R$ =0.96min; 未电离。

[0811] A.2.68. 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸甲酯

在室温下,向5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸(1.513g, 5.86mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(1.504g, 5.86mmol)、乙酸钾(2.301g, 23.40mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(477mg, 0.64mmol)。在氮气下将混合物加热至90℃隔夜。接着使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用Et<sub>2</sub>O洗涤。用

水洗涤滤液且用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈浅黄色油状的5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸甲酯(1.168g,66%)。LC-MSB:t<sub>R</sub>=0.98min;[M+H]<sup>+</sup>=305.22。

[0812] A.2.68.1. 5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸甲酯

在室温下,向5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸(1.500g,5.86mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加碳酸铯(2.388g,7.33mmol)及碘甲烷(0.547mL,8.79mmol)且在氮气下,在室温下搅拌混合物隔夜。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈黄色油状的5-溴-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸甲酯(1.513g,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.90min;未电离。

[0813] A.2.69. 2-(3-丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

用氮气流将2-(3-丙基噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.600g,3.03mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(0.470g,1.82mmol)、(1,5-环辛二烯)(甲氨基)铱(I)二聚物(21.5mg,0.0325mmol)及4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(20mg,0.074mmol)于THF(15mL)中的混合物脱气且在氮气下,在80℃下搅拌隔夜。在减压下浓缩反应混合物且通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化残余物,得到呈透明油状的2-(3-丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.671g,68%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.07min;[M+H]<sup>+</sup>=325.24。

[0814] A.2.69.1. 2-(3-丙基噻吩-2-基)乙酸甲酯

用氮气将2-(3-溴噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.655g,7.04mmol)于正丙基三氟硼酸钾(1.223g,7.74mmol)及碳酸铯(6.881g 21.10mmol)于甲苯(24mL)及水(12mL)中的混合物脱气三次。接着添加乙酸钯(II)(79mg,0.35mmol)及RuPhos(0.346g,0.70mmol)且在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温,添加水且用EtOAc萃取混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈黄色油状的2-(3-丙基噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.336g,96%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.94min;[M+H]<sup>+</sup>=199.26。

[0815] A.2.69.2. 2-(3-溴噻吩-2-基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(3-溴噻吩-2-基)乙酸(2.000g,9.05mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加碳酸铯(5.895g,18.10mmol)及碘甲烷(1.14mL,18.10mmol)且在氮气下,在室温下搅拌混合物1小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈黄色油状的2-(3-溴噻吩-2-基)乙酸甲酯(2.183g,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.86min;未电离。

[0816] A.2.70. 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙酸甲酯(2.556g,8.60mmol)于无水DMF(30mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(2.207g,8.60mmol)、乙酸钾(3.378g,34.40mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.700g,0.94mmol)。在氮

气下将混合物加热至90℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。用水洗涤滤液且用EtOAc萃取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1)纯化,得到呈黄色油状的2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)乙酸甲酯(2.256g,76%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.07min;未电离。

[0817] A.2.70.1. 2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙酸(2.694g,9.52mmol)于无水DMF(25mL)中的溶液中添加碳酸铯(6.202g,19.00mmol)及碘甲烷(1.20mL,19.00mmol)且在氮气下,在室温下搅拌混合物1小时。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈浅黄色油状的2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙酸甲酯(2.556g,90%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.98min;未电离。

[0818] A.2.70.2. 2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙酸

在氮气下,将2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙腈(2.385g,9.03mmol)、水(8.5mL)、95%硫酸(9.5mL)及乙酸(6.5mL)的混合物加热至110℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物三次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈浅黄色固体状的粗2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙酸(2.694g,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.85min;未电离。

[0819] A.2.70.3. 2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙腈

用氰化钠(0.651g,12.80mmol)处理4-溴-1-(氯甲基)-2-(三氟甲基)苯(2.707g,9.81mmol)于MeCN(32mL)及水(4mL)中的溶液且在氮气下将混合物加热至80℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且用水稀释。在减压下移除乙腈且用DCM萃取混合物两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈浅黄色固体状的2-(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)乙腈(2.385g,92%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.95min;未电离。

[0820] A.2.70.4. 4-溴-1-(氯甲基)-2-(三氟甲基)苯

用亚硫酰氯(1.40mL,19.20mmol)逐滴处理经冷却(0℃)的(4-溴-2-(三氟甲基)苯基)甲醇(2.500g,9.62mmol)及氯化锌(32.8mg,0.24mmol)于无水DCM(25mL)中的混合物且在0℃下搅拌混合物4小时,且接着在室温下搅拌隔夜。在减压下浓缩反应混合物,得到呈浅黄色油状的粗4-溴-1-(氯甲基)-2-(三氟甲基)苯(2.707g,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.03min;未电离。

[0821] A.2.71. 2-(2-乙氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸甲酯(1.939g,6.66mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(1.708g,6.66mmol)、乙酸钾(2.615g,26.60mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.542g,0.73mmol)。在氮气下将混合物加热至90℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。用水洗涤滤液且用EtOAc萃取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈深绿色油状的2-

(2-乙氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙酸甲酯(1.254g,56%)。LC-MSB:  $t_R = 1.05\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339.23$ 。

[0822] A.2.71.1. 2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸(2.186g,7.28mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加碳酸铯(3.213g,9.86mmol)及碘甲烷(0.738mL,11.80mmol)且在氮气下,在室温下搅拌混合物15分钟。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈透明油状的2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸甲酯(1.939g,91%)。LC-MS B:  $t_R = 0.99\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291.10$ 。

[0823] A.2.71.2. 2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸

在氮气下,将2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙腈(1.879g,7.28mmol)、水(7mL)、95%硫酸(8mL)及乙酸(9mL)的混合物加热至110℃保持1.5小时。接着,使反应混合物冷却至室温且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈灰白色固体状的2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸(2.186g,定量)。LC-MS B:  $t_R = 0.85\text{min}$ ; 未电离。

[0824] A.2.71.3. 2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙腈

用氰化钠(0.527g,10.30mmol)处理1-溴-4-(氯甲基)-3-乙氧基-2-氟苯(2.124g,7.94mmol)于MeCN(24mL)及水(3mL)中的溶液且在氮气下将混合物加热至80℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且用水稀释。在减压下移除乙腈且用DCM萃取混合物两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈无色固体状的2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙腈(1.879g,92%)。LC-MS B:  $t_R = 0.97\text{min}$ ; 未电离。

[0825] A.2.71.4. 1-溴-4-(氯甲基)-3-乙氧基-2-氟苯

用亚硫酰氯(1.14mL,15.60mmol)逐滴处理经冷却(0℃)的(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)甲醇(1.947g,7.82mmol)及氯化锌(26.6mg,0.19mmol)于无水DCM(25mL)中的混合物且在0℃下搅拌混合物2小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈透明油状的1-溴-4-(氯甲基)-3-乙氧基-2-氟苯(2.124g,定量)。LC-MS B:  $t_R = 1.06\text{min}$ ; 未电离。

[0826] A.2.71.5. (4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)甲醇

向经冷却(-78℃)的4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯(2.920g,10.00mmol)于无水THF(30mL)中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝溶液(1M于甲苯中,30.1mL,30.1mmol)且在氮气下,在-78℃下再搅拌混合物45分钟。接着使反应混合物升温至0℃且相继用水及2.8N NaOH水溶液处理。添加EtOAc,分离各层且用EtOAc萃取水层两次。合并的有机层经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈无色固体状的(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)甲醇(1.947g,78%)。LC-MS B:  $t_R = 0.85\text{min}$ ; 未电离。

[0827] A.2.71.6. 4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯

在室温下,向4-溴-3-氟-2-羟基苯甲酸(3.000g,12.80mmol)于无水DMF(25mL)中的溶液中添加碳酸钾(3.529g,25.50mmol)及碘乙烷(2.05mL,25.50mmol)且在氮气下,在80℃下搅拌混合物隔夜。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1)纯化,得

到呈黄色油状的4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯(2.920g,79%)。LC-MS B: $t_R=1.04\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=291.09$ 。

[0828] A.2.72. 2-(3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

用氮气流将2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.365g,1.64mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(0.253g,0.98mmol)、(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚物(11mg,0.0164mmol)及4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(11mg,0.039mmol)于THF(8mL)中的混合物脱气且在氮气下,在80℃下搅拌隔夜。在减压下浓缩反应混合物,通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化残余物,得到呈黄色油状的2-(3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.473g,83%)。LC-MS B: $t_R=1.02\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+=349.15$ 。

[0829] A.2.72.1. 2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

在室温下,向2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸(0.401g,1.93mmol)于无水DMF(8mL)中的溶液中添加碳酸铯(0.941g,2.89mmol)及碘甲烷(0.145mL,2.31mmol)且在氮气下,在室温下搅拌混合物30分钟。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈淡黄色油状的2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.364g,85%)。LC-MS B: $t_R=0.83\text{min}$ ; 未电离。

[0830] A.2.72.2. 2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸

在氮气下,将2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙腈(0.306g,1.62mmol)、氢氧化钾(0.272g,4.85mmol)于EtOH(3mL)及水(3mL)中的混合物加热至110℃保持2.5小时。使反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩。相继添加1M HCl水溶液及DCM,分离各层且用DCM萃取水层两次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩,得到呈橙色油状的2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸(0.296g,88%)。LC-MS B: $t_R=0.68\text{min}$ ; 未电离。

[0831] A.2.72.3. 2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙腈

用氰化钠(0.217g,4.29mmol)处理2-(氯甲基)-3-(二氟甲氧基)噻吩(0.426g,2.14mmol)于无水DMSO(10.5mL)中的溶液且在氮气下将混合物加热至80℃保持75分钟。使反应混合物冷却至室温且用水稀释。用Et<sub>2</sub>O萃取所得混合物三次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈淡黄色油状的2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙腈(0.306g,75%)。LC-MS B: $t_R=0.78\text{min}$ ; 未电离。

[0832] A.2.72.4. 2-(氯甲基)-3-(二氟甲氧基)噻吩

用亚硫酰氯(0.291mL,3.99mmol)逐滴处理经冷却(0℃)的(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)甲醇(0.360g,2.00mmol)及氯化锌(7mg,0.049mmol)于无水DCM(20mL)中的混合物且在室温下搅拌混合物3小时。混合物冷却至0℃,用亚硫酰氯(0.291mL,3.99mmol)逐滴处理且在室温下再搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物,得到呈黑色油状的2-(氯甲基)-3-(二氟甲氧基)噻吩(0.328g,83%)。LC-MS B: $t_R=0.82\text{min}$ ; 未电离。

[0833] A.2.72.5. (3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)甲醇

向经冷却(-78℃)的3-(二氟甲氧基)噻吩-2-甲酸甲酯(1.450g,6.97mmol)于无水THF(50mL)中的溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝溶液(1M于THF中,21.0mL,21.0mmol)。在氮气下,在-78℃下再搅拌混合物20分钟且接着使其升温至0℃。在0℃下继续搅拌20分钟,且相继用水(1mL)、2.8N NaOH水溶液(1mL)及水(2mL)处理经冷却的反应混合物。接着使混合物升温至室温且搅拌1小时。所得混合物经硅藻土过滤,用THF洗涤且滤液在减压下浓缩至干燥。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈淡黄色油状的(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)甲醇(1.075g,86%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.63min;未电离。

[0834] A.2.72.6. 3-(二氟甲氧基)噻吩-2-甲酸甲酯

在室温下,向3-(二氟甲氧基)噻吩-2-甲酸(0.500g,2.45mmol)于无水DMF(4mL)中的溶液中相继添加碳酸铯(1.196g,3.67mmol)及碘甲烷(0.185mL,2.94mmol)且在室温下搅拌混合物40分钟。添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)纯化,得到呈无色油状的3-(二氟甲氧基)噻吩-2-甲酸甲酯(0.495g,97%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.81min;未电离。

[0835] A.2.73. 2-环丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯

在室温下,向4-溴-2-环丙氧基苯甲酸甲酯(0.991g,3.65mmol)于无水1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊)(0.936g,3.65mmol)、乙酸钾(1.432g,14.60mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(297mg,0.40mmol)。在氮气下将混合物加热至95℃隔夜。使反应混合物冷却至室温且经由硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。用水洗涤滤液且用EtOAc萃取水层两次。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈琥珀色油状的2-环丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯甲酸甲酯(1.004g,87%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.03min;[M+H]<sup>+</sup>=319.25。

[0836] A.2.73.1. 4-溴-2-环丙氧基苯甲酸甲酯

用三氟乙酸(0.767mL,9.92mmol)逐滴处理经冷却(0℃)的二乙基锌(1M于己烷中,14.5mL,14.5mmol)于无水DCM(10mL)中的溶液且在氮气下,在0℃下搅拌混合物10分钟。向经冷却的混合物中逐滴添加二碘甲烷(2.38mL,29.00mmol)且在0℃下继续搅拌10分钟。逐滴添加4-溴-2-(乙烯基氧基)苯甲酸甲盐(0.981g,3.82mmol)于无水DCM(15mL)中的溶液且在0℃下再搅拌所得混合物30分钟,且接着在室温下搅拌隔夜。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液处理反应混合物且分离各层。用DCM萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈透明油状的4-溴-2-环丙氧基苯甲酸甲酯(0.991g,96%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.95min;[M+H]<sup>+</sup>=271.11。

[0837] A.2.73.2. 4-溴-2-(乙烯基氧基)苯甲酸甲酯

向经冷却(0℃)的4-溴-2-(乙烯基氧基)苯甲酸(1.161g,4.78mmol)于无水DMF(20mL)中的溶液中添加碳酸铯(2.023g,6.21mmol)及碘甲烷(0.452mL,7.17mmol)且在氮气下,在0℃下搅拌混合物15分钟,且接着在室温下搅拌1小时。添加水及EtOAc且分离各层。用EtOAc萃取水层两次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)纯化,得到呈黄色油状的4-溴-2-(乙烯基氧基)苯甲酸甲酯

(1.181g, 96%)。LC-MS B:  $t_R = 0.93\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256.99$ 。

[0838] A.2.73.3. 4-溴-2-(乙烯基氧基)苯甲酸

用叔丁醇钾(2.485g, 22.10mmol)逐份处理经冷却(0°C)的4-溴-2-(2-氯乙氧基)苯甲酸甲酯(5.440g, 18.50mmol)于无水THF(50mL)中的溶液且在氮气下,在0°C下搅拌所得溶液45分钟,且接着在室温下搅拌30分钟。接着向经冷却(0°C)的混合物中逐份添加额外的叔丁醇钾(1.037g, 9.241mmol)且在室温下继续搅拌4小时。添加水及EtOAc且分离各层。水层用1M HCl水溶液酸化且用EtOAc萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1)纯化,得到呈浅橙色固体状的4-溴-2-(乙烯基氧基)苯甲酸(1.161g, 26%)。LC-MS B:  $t_R = 0.79\text{min}$ ; 未电离。

[0839] A.2.73.4. 4-溴-2-(2-氯乙氧基)苯甲酸甲酯

在室温下,向4-溴-2-羟基苯甲酸甲酯(5.000g, 21.00mmol)于无水DMF(30mL)中的溶液中添加碳酸铯(10.363g, 31.50mmol)及对甲苯磺酸2-氯乙酯(4.71mL, 25.20mmol)且在氮气下将混合物加热至65°C保持2小时。使反应混合物冷却至室温,添加水及Et<sub>2</sub>O且分离各层。用Et<sub>2</sub>O萃取水层三次且合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且在减压下浓缩。通过FC(自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)纯化,得到呈无色固体状的4-溴-2-(2-氯乙氧基)苯甲酸甲酯(5.840g, 95%)。LC-MS B:  $t_R = 0.96\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293.10$ 。

[0840] B-制备实例

一般程序A: 与Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>的铃木偶合

用氩气吹扫各自嘧啶卤化物衍生物(A3)(0.15mmol)、各自硼酸衍生物(A4)(0.18mmol)及2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.3mL, 0.6mmol)于乙醇(3mL)中的混合物,添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0075mmol),且在90°C下加热反应混合物隔夜。或者,反应可在MW装置中,在120°C下进行15-30分钟。反应混合物经0.45μm Glass MicroFiber过滤器过滤,用EtOH/MeCN及DMF洗涤。通过制备型HPLC或FC纯化滤液。或者,用水稀释,视需要调节pH值且用EtOAc萃取(3次)。将经合并的有机萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>)且在减压下浓缩。通过制备型HPLC或FC纯化残余物。

[0841] 一般程序B: 与Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>的铃木偶合,接着进行酯水解

用氩气吹扫各自嘧啶卤化物衍生物(A3)(0.15mmol)、相应的硼酸衍生物(A4)(0.18mmol)及2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.3mL, 0.6mmol)于EtOH(3mL)中的混合物,添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.0075mmol),且在90°C下加热反应混合物隔夜。或者,反应可在MW装置中,在120°C下进行15-30分钟。添加NaOH(32%溶液, 0.5mL),且在室温下搅拌反应混合物2-20小时或在90°C下搅拌0.5-20小时。接着经0.45μm Glass MicroFiber过滤器过滤,用EtOH及水洗涤。滤液通过制备型HPLC直接纯化或用1N HCl稀释,且用EtOAc萃取3次。将经合并的有机萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>)且在减压下浓缩。通过制备型HPLC或FC纯化残余物。

[0842] 一般程序C: 与PdCl<sub>2</sub>(dppf)的铃木偶合,接着进行酯水解

用氩气吹扫各自嘧啶卤化物衍生物(A3)(0.15mmol)、各自硼酸衍生物(A4)(0.18-0.3mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.75mmol)于THF(4mL)及水(0.5mL)中的混合物,添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>•DCM(0.015mmol),且在80°C下加热反应混合物隔夜。添加NaOH(32%溶液, 0.5mL),且在80°C下搅拌反应混合物2小时。接着经0.45μm Glass MicroFiber过滤器过滤,用EtOH及水洗涤。滤液通过制备型HPLC直接纯化或用1N HCl稀释,且用EtOAc萃取3次。将经合并的有机萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>)且在减压下浓缩。通过制备型HPLC或FC纯化残余物。

## [0843] 一般程序D: 鎌介导的SNAr

向6-羟基-嘧啶衍生物(0.1mmol)于DMF(1mL)及TEA(0.4mmol)中的溶液中添加PyBOP(0.16mmol)。在室温下搅拌溶液15分钟-1小时,接着添加各自芳基-乙胺(0.125mmol)且在80°C下搅拌反应混合物隔夜。使反应混合物冷却至室温且用几滴水处理且通过制备型HPLC纯化。或者,反应混合物用EtOAc稀释且用盐水洗涤两次。有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。视需要通过制备型HPLC或FC纯化残余物。或者,用DBU(0.15mmol)及BOP(0.13mmol)处理6-羟基-嘧啶衍生物(0.1mmol)于DMF(1mL)中的溶液。在室温下搅拌溶液15分钟-1小时,接着添加各自芳基-乙胺(0.125mmol)且在80°C下搅拌反应混合物2-20小时。使反应混合物冷却至室温且用几滴水处理且通过制备型HPLC纯化。或反应混合物用EtOAc稀释且用盐水洗涤两次。有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。视需要通过制备型HPLC或FC纯化残余物。

以下表4中列举的实例1-337的化合物是通过对嘧啶卤化物衍生物A.1.1.-A.1.96.与市售硼酸衍生物或硼酸衍生物A.2.1.-A.2.34.的偶合物应用上文所提及的程序A、B或C中的一者来制备。

## [0844] 表4: 实例1-337

实例	化合物	t <sub>R</sub> [min] (LC-MS)	MS资料m/z [M+H] <sup>+</sup>
1	3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (D)	464.3
2	5-{6-[2-(3-氟基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (D)	459.2
3	3-乙氧基-5-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.1 (D)	468
4	3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (D)	456.2
5	5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	426.1
6	5-{6-[2-(7-氟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	453.4
7	3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.1 (D)	434
8	3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	454.4
9	3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.1 (D)	450.1
10	5-[6-(2-苯并[b]噻吩-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	426.4
11	3-乙氧基-5-{6-[2-(1-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.1 (D)	438.4
12	3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	440.4
13	3-乙氧基-5-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	428.2
14	3-乙氧基-5-{6-[2-(5-甲氧基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.1 (D)	456.1
15	5-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.0 (D)	428.2
16	3-乙氧基-5-{6-[2-(6-氟-1-甲基-1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.0 (D)	441.3
17	3-乙氧基-5-{6-[2-(1-乙炔基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (D)	444.3
18	4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.9 (D)	452.2
19	5-{6-[2-(4-氯-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.2 (D)	484.4
20	3-乙氧基-5-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (D)	440.1
21	3-乙氧基-5-{6-[2-(8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂卓-7-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	0.9 (D)	472.1
22	3-乙氧基-5-{6-[2-(8-甲基-喹啉-7-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-	0.7 (D)	435

	噻吩-2-甲酸(*1)		
23	3-乙氧基-5-{6-[2-(3-乙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.2 (D)	464.2
24	3-乙氧基-5-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	0.9 (D)	409.2
25	2-环丁氧基-4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.1 (D)	488.3
26	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	458.1
27	5-{6-[2-(3-氟基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.0 (D)	451.2
28	4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸	1.0 (D)	426
29	4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	464.1
30	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	0.9 (D)	442.3
31	3-乙氧基-5-{6-[2-(3-异丙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.2 (D)	478.3
32	3-乙氧基-5-{6-[2-(1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	0.9 (D)	409
33	5-{6-[2-(1-氟基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.0 (D)	445.1
34	3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.1 (D)	439.9
35	3-乙氧基-5-{6-[2-(8-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	446.2
36	3-乙氧基-5-[6-(2-萘-2-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-甲酸	1.1 (D)	420.1
37	(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.9 (D)	476
38	5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-苯并呋喃-2-甲酸	0.8 (D)	416.2
39	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	472
40	3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.1 (D)	434.3
41	5-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	0.9 (D)	428.4
42	3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	423
43	5-{6-[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	457.2
44	3-乙氧基-5-[6-(2-茚满-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-甲酸	1.1 (D)	410.1
45	5-{6-[2-(3-二氟甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙	1.1 (D)	486.3

46	氨基-噻吩-2-甲酸(*1) 5-[6-(2-苯并呋喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.0 (D)	410	
47	3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.1 (D)	440.1	
48	3-(2-羟基-乙氧基)-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.0 (D)	450.1	
49	3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	0.9 (D)	444.2	
50	5-[6-(2-苯并呋喃-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.0 (D)	410.1	
51	5-{6-[2-(8-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	462.1	
52	4-{6-[2-(3-氨基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	455.1	
53	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-乙氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸(*1)	0.9 (D)	494	
54	4-{6-[2-(3-氟基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	453	
55	5-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.1 (D)	490.4	
56	5-[6-(2-苯并二氢吡喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	426.3	
57	3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-丙酸	1.0 (D)	462	
58	5-[6-(2-苯并二氢吡喃-7-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	426.2	
59	4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	460.3	
60	3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.2 (D)	454.1	
61	(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.9 (D)	472.4	
62	5-{6-[2-(3-氯-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.2 (D)	454.2	
63	2-环丁氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	476.4	
64	5-{6-[2-(6-氟基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	439.2	
65	3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	423.3	
66	3-乙氧基-5-{6-[2-(8-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (D)	438.3	
67	5-{6-[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	0.9 (D)	412.3	

68	2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	457.2002
69	3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	0.8 (D)	439.1
70	2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-甲基硫烷基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	494.3
71	5-{6-[2-(1-氨基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	0.9 (D)	435.1
72	5-{6-[2-(7-氟-1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸	1.3 (D)	481.4
73	4-{6-[2-(3-氨基-1-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	457.3
74	2-氟-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-6-丙基-苯甲酸	1.1 (D)	444.2
75	3-乙氧基-5-{6-[2-(1-乙烯基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.2 (D)	446.2
76	2-异丁基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (D)	440.4
77	4-{6-[2-(6-氨基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	0.8 (D)	447.2
78	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基硫烷基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	474
79	2-环丁氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.1 (D)	484.2
80	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸(*1)	0.8 (D)	480
81	6-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-2-甲酸	0.7 (D)	448.2
82	(4-{6-[2-(6-氨基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.8 (D)	459.3
83	2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (D)	450
84	(4-{6-[2-(3-氨基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸(*1)	0.8 (D)	469.3
85	6-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-苯并呋喃-2-甲酸	0.76 (B)	416.16
86	5-{6-[2-(5,8-二氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	457.2
87	5-{6-[2-(7-氯-8-甲基-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.0 (D)	469.4
88	5-[6-(2-苯并噻唑-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.8 (D)	427.4
89	(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-异丙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸(*1)	0.9 (D)	502.4
90	5-{6-[2-(1-氯-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩	1.2 (D)	454.2

	-2-甲酸		
91	5-[6-(2-苯并噻唑-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.8 (D)	426.08
92	4-{6-[2-(3-氟基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	439.1
93	5-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-2-甲酸	0.7 (D)	448
94	3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	0.85 (A)	487.98
95	3-乙氧基-5-{6-[2-(8-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.0 (D)	442.3
96	5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	440.3
97	4-{6-[2-(7-氟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	0.7 (D)	449
98	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	0.8 (D)	439.1
99	(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.7 (D)	496
100	2-环丁氨基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	460.3
101	2-乙氧基-4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (D)	461.1751
102	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.9 (D)	478.3
103	(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙炔基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.8 (D)	468.3
104	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	459.1
105	2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙炔基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (D)	438
106	3-乙氧基-5-{6-[2-(6-氟-异喹啉-7-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	0.6 (D)	439.2
107	(4-{6-[2-(1,3-二氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.9 (D)	464.3
108	5-{6-[2-(7-氟-异喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	463.1
109	2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	450.1
110	2-乙基硫烷基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.8 (D)	468.1
111	5-[6-(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	0.9 (D)	414.2
112	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.7 (D)	464.1

113	4-{6-[2-(7-氟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-环丁氧基-苯甲酸(*1)	0.8 (D)	473.3
114	5-{6-[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	412.1
115	(4-{6-[2-(1-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯基)-乙酸(*1)	0.9 (D)	478.3
116	4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.8 (D)	453.9
117	5-{6-[2-(7-氯-8-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	473.1
118	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.8 (D)	464.3
119	5-{6-[2-(6-二氟甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	480.2
120	(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸(*1)	1.1 (D)	482.3
121	{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯氧基}-乙酸	0.8 (D)	450.3
122	(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.8 (D)	474.1
123	[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基]-6-喹啉-6-基-嘧啶-4-基)-胺	0.7 (D)	414.1
124	2-环丁氧基-4-{6-[2-(5-甲氧基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	460.1
125	4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-环丁氧基-苯甲酸	1.0 (D)	446
126	2-乙氧基-4-{6-[2-(6-乙氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	464.3
127	2-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1H-吲哚-4-甲酸	1.0 (D)	423.3
128	4-{6-[2-(6-氟基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.8 (D)	445.2
129	(4-{6-[2-(3-二氟甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸(*1)	0.8 (D)	510.3
130	(E)-3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-丙烯酸	1.2 (D)	460.3
131	2-环丁氧基-4-{6-[2-(1-乙炔基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.1 (D)	464.4
132	4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.9 (D)	422.1
133	5-{6-[2-(1,3-二甲基-1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	437.3
134	3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸(*1)	0.8 (D)	472.4
135	5-[6-(2-苯并[d]异噻唑-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	427.2

136	(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.8 (D)	462.4
137	4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.8 (D)	468.3
138	4-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	424.2
139	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.8 (D)	448
140	(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-乙炔基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸(*1)	0.8 (D)	467.1
141	2-乙氧基-4-{6-[2-(1-乙炔基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	438.1
142	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.7 (D)	452.3
143	(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.9 (D)	478.4
144	{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯氧基}-乙酸	0.8 (D)	450.3
145	(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲基硫烷基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.7 (D)	498.3
146	5-[6-(2-苯并噁唑-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.8 (D)	411.2
147	4-[6-(2-苯并[b]噻吩-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-环丁氧基-苯甲酸	1.0 (D)	446.3
148	(3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸(*1)	1.0 (D)	448
149	5-{6-[2-(6-氯-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	460.1
150	2-丁氧基-6-氟-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.2 (D)	474.1
151	2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.8 (D)	434.3
152	4-{6-[2-(5-甲氧基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.9 (D)	452.2
153	4-{6-[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙基硫烷基-苯甲酸	0.8 (D)	467
154	{4-[6-(2-苯并二氢吡喃-7-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯氧基}-乙酸	0.7 (D)	450.1
155	4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯甲酸	0.9 (D)	420.1
156	{6-[3-乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-嘧啶-4-基}-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基]-胺	1.0 (D)	452.3
157	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.8 (D)	462.4
158	2-乙基硫烷基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-}	0.9 (D)	450.3

	嘧啶-4-基}-苯甲酸		
159	(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-甲氧基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.7 (D)	464.1
160	(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸(*1)	0.9 (D)	488.4
161	2-{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯基}-丙酸	0.8 (D)	448.3
162	2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	444.1
163	(4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯基)-乙酸(*1)	0.9 (D)	474.3
164	5-{6-[2-(1,3-二氢-异苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.2 (D)	412.3
165	5-{6-[2-(6-氯-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (D)	484
166	(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.8 (D)	458.4
167	4-[6-(2-苯并[b]噻吩-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯甲酸	0.9 (D)	420.3
168	2-环丁氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (D)	454.4
169	2-丁氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (D)	456.4
170	2-环丁氧基-4-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	448.3
171	2-环丁氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.1 (D)	484.4
172	2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (D)	428
173	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	0.7 (D)	454.1
174	2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	462.3
175	(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.7 (D)	466.3
176	4-[6-(2-苯并[b]噻吩-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.9 (D)	422.2
177	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	0.6 (D)	435.3
178	5-{6-[2-(4-氯-7-甲基-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	0.9 (D)	469.1
179	(4-{6-[2-(7-氯-8-甲基-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸(*1)	0.7 (D)	493.1
180	2-环丁氧基-4-{6-[2-(3-二氟甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.1 (D)	506.3

181	(4-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.8 (D)	436.3
182	2-环丁氧基-4-{6-[2-(1-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (D)	458.3
183	4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸	1.0 (D)	442.2
184	(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.7 (D)	466.3
185	4-[6-(2-茚满-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.9 (D)	406.3
186	4-{6-[2-(4-氯-3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	480.1
187	2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	478.2
188	2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	458.4
189	{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯基}-乙酸	0.8 (D)	434.1
190	4-{6-[2-(6-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.9 (D)	436.3
191	(4-{6-[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸(*1)	0.7 (D)	481.3
192	(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.8 (D)	480.4
193	4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.8 (D)	436.3
194	(2-乙氧基-4-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.7 (D)	433.2
195	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.8 (D)	436.3
196	2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	492.4
197	(4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯基)-乙酸(*1)	0.7 (D)	468.3
198	{4-[6-(2-苯并呋喃-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯氧基}-乙酸(*1)	0.7 (D)	434.1
199	6-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-3-甲酸	0.74 (B)	448.16
200	2-环丁氧基-4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (D)	448
201	2-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸	0.7 (D)	496.4
202	2-{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯氧基}-丙酸	0.8 (D)	464
203	4-{6-[2-(7-氟基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基	0.7 (D)	447

	氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)		
204	4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	436.2
205	(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基氨基)-乙酸	0.8 (D)	457.1
206	2-环丁氧基-4-{6-[2-(2-茚满-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-苯甲酸	1.0 (D)	430.3
207	(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.7 (D)	447
208	2-环丁氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (D)	474.4
209	(4-{6-[2-(3-氟基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.7 (D)	459.1
210	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲氧基-1-甲基-2-氧化基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-喹啉-2-甲酸	0.8 (D)	483
211	4-{6-[2-(3-二氟甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	480
212	4-{6-[2-(3-氟基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	0.8 (D)	447.4
213	2-环丁氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	464.3
214	2-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-丙酸	0.8 (D)	480.3
215	4-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸	1.0 (D)	484.3
216	4-{6-[2-(8-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.8 (D)	441.9
217	(4-{6-[2-(6-二氟甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸	0.7 (D)	504.3
218	2-乙氧基-4-{6-[2-(5-甲氧基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	450.3
219	2-甲基硫烷基-4-{6-[2-(2-萘-2-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-苯甲酸	0.9 (D)	416.3
220	3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式: 3-(2-乙氧基-4-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.0 (D)	468
221	2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-4-甲基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	448.4
222	4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙基硫烷基-苯甲酸	0.9 (D)	436.4
223	2-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸	0.7 (D)	447
224	(4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯基)-乙酸(*1)	0.8 (D)	466
225	(2-乙氧基-4-{6-[2-(1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.6 (D)	433.3

226	[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基]-[6-(1H-吲哚-5-基)-嘧啶-4-基]-胺	0.6 (D)	354.3
227	2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	422.3
228	2-环丁氧基-4-{6-[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	477.3
229	{4-[6-(2-苯并呋喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯氧基}-乙酸(*1)	0.7 (D)	434.4
230	4-{6-[2-(8-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.8 (D)	458.2
231	2-环丁氧基-4-{6-[2-(8-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	458.1
232	N-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-草胺酸	0.9 (D)	471
233	2-(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸	0.8 (D)	478.1
234	2-(2-羟基-乙氧基)-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.8 (D)	444.3
235	2-环丁氧基-4-{6-[2-(8-甲基-喹啉-7-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.7 (D)	455.3
236	2-(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸	0.8 (D)	466
237	4-[6-(2-苯并噻唑-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	0.7 (D)	423.1
238	4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.9 (D)	424.2
239	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.68 (A)	468.05
240	2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (D)	428.3
241	4-[6-(2-苯并呋喃-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-环丁氧基-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	430.3
242	3-乙氧基-5-{6-[2-(1-乙基-1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0 (D)	437.2
243	4-{6-[2-(8-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	434.1
244	2-环丁氧基-4-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.8 (D)	448.3
245	2-(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸	1.0 (D)	516
246	4-{6-[2-(8-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-环丁氧基-苯甲酸	0.9 (D)	482.3
247	(4-{6-[2-(3-氯-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸(*1)	0.9 (D)	478.1
248	4-[6-(2-苯并呋喃-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.8 (D)	406.2

249	6-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-1,2-二氢-吲哚-3-酮	0.6 (D)	385.3
250	4-[6-(2-苯并呋喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.8 (D)	406.2
251	3-乙氧基-5-{6-[2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.2 (D)	454.2
252	4-[6-(2-苯并呋喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-环丁氨基-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	430.3
253	4-{6-[2-(3-氟基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.8 (D)	445.3
254	2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	434.1
255	4-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	422.3
256	(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-甲氧基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.8 (D)	448
257	4-[6-(2-苯并二氢吡喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.8 (D)	422.1
258	(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-异丙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	1.0 (D)	486
259	2-乙氧基-4-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.7 (D)	403.3
260	4-{6-[2-(1-氯-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸	1.0 (D)	448.2
261	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.8 (D)	466.4
262	2-环丁氨基-4-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-6-氟-苯甲酸(*1)	1.2 (D)	528
263	4-{6-[2-(7-氯-8-甲基-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-环丁氨基-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	489.3
264	2-环丁氨基-4-{6-[2-(3-异丙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.2 (D)	498.4
265	4-[6-(2-苯并二氢吡喃-7-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-环丁氨基-苯甲酸	0.9 (D)	446
266	4-[6-(2-苯并二氢吡喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-环丁氨基-苯甲酸	0.9 (D)	446.3
267	[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基]-[6-(1H-吲哚-6-基)-嘧啶-4-基]-胺	0.7 (D)	354.3
268	2-环丁氨基-4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	460.4
269	2-乙氧基-4-{6-[2-(8-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	432.2
270	(4-{6-[2-(1,3-二氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯基)-乙酸(*1)	0.9 (D)	466.3
271	(2-乙氧基-4-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.7 (D)	417.3

272	6-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-1H-吲哚-3-甲酸	0.7 (D)	415.2
273	4-{6-[2-(3-氟基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-环丁氧基-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	471.3
274	(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲基氨基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸(*1)	0.8 (D)	472
275	2-乙基硫烷基-4-{6-[2-(6-氟-苯并呋喃-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	438.3
276	4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.8 (D)	406.2
277	4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.8 (D)	440
278	2-环丁氧基-4-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.8 (D)	429.3
279	4-{6-[2-(3-氯-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	448.4
280	2-环丁氧基-4-{6-[2-(2-氟-5-甲氧基-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (D)	478.3
281	3-羟基-4-(4-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-环丁-3-烯-1,2-二酮	0.7 (D)	411.2
282	2-乙氧基-6-甲氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	474.3
283	3-(5-{6-[2-(7-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-甲氧基-噻吩-2-基)-氧杂环丁-3-ol	0.6 (D)	453.3
284	2-乙氧基-4-{6-[2-(3-异丙氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.1 (D)	472.4
285	4-[6-(2-苯并二氢吡喃-7-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.8 (D)	422.1
286	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.8 (D)	452.3
287	2-环丁氧基-4-{6-[2-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	443.3
288	2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	462.1
289	(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.8 (D)	448
290	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.8 (D)	448
291	4-[6-(2-苯并噻唑-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-环丁氧基-苯甲酸(*1)	0.8 (D)	447.3
292	4-{6-[2-(8-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.8 (D)	438
293	4-[6-(2-苯并呋喃-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.8 (D)	404.3
294	5-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	0.7 (D)	364.2

	酰胺		
295	2-环丁氨基-4-{6-[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (D)	432.3
296	2-乙氧基-4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	434.3
297	(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.8 (D)	448.4
298	(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸(*1)	1.1 (D)	478.3
299	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.7 (D)	452.3
300	2,6-二甲氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.8 (D)	460.2
301	(4-{6-[2-(7-氯-8-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸(*1)	0.7 (D)	497.3
302	5-(4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3(2H)-酮[互变异构形式: 5-(4-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-醇]	0.9 (D)	424.3
303	{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-甲基硫烷基-苯基}-乙酸(*1)	0.8 (D)	436.2
304	4-{6-[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.8 (D)	451.3
305	(4-{6-[2-(6-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯基)-乙酸(*1)	0.9 (D)	450.1
306	2-环丁氨基-4-{6-[2-(3-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (D)	460.1
307	2,6-二氟-4-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-酚	0.7 (D)	367.4
308	{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯基}-乙酸(*1)	0.8 (D)	448.3
309	4-[6-(2-苯并二氢吡喃-7-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯甲酸	0.8 (D)	420.3
310	4-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.7 (D)	424.3
311	{4-[6-(2-苯并呋喃-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯基}-乙酸	0.7 (D)	418
312	2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲基氨基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.9 (D)	443
313	2-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-2-甲基-丙酸	0.8 (D)	510
314	(2-乙氧基-4-{6-[2-(8-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.8 (D)	446
315	2-乙氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.8 (D)	438.3
316	(3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸甲酯	1.2 (D)	462.3

317	4-[6-(2-苯并呋喃-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.8 (D)	404.3
318	[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基]-[6-异喹啉-6-基-嘧啶-4-基]-胺	0.6 (D)	414.1
319	4-{6-[2-(1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.7 (D)	405
320	4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2,6-二甲氧基-苯甲酸	0.8 (D)	436.1
321	2-{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯氧基}-2-甲基-丙酸	0.9 (D)	478.3
322	2-环丁氧基-4-{6-[2-(1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.8 (D)	429.4
323	6-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1H-吲哚-3-甲酸	0.6 (D)	447
324	4-{6-[2-(8-氯-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸	0.8 (D)	456.4
325	4-{6-[2-(6-二氟甲氧基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸	0.8 (D)	474.3
326	(4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯基)-乙酸(*1)	0.8 (D)	450.4
327	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.8 (D)	436
328	4-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	0.7 (D)	405.3
329	4-{6-[2-(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	0.6 (D)	450.2
330	[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基]-[6-(1H-吲哚-5-基)-嘧啶-4-基]-胺	0.6 (D)	402.1
331	2-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1H-吲哚-6-甲酸	1.0 (D)	423.3
332	{4-[6-(2-苯并二氢吡喃-7-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯基}-乙酸	0.8 (D)	434.3
333	2-环丁氧基-4-{6-[2-(1,3-二氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.1 (D)	476.1
334	4-{6-[2-(1,3-二氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	450.1
335	5-{6-[2-(1,3-二氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (D)	455.9
336	4-{6-[2-(1,3-二氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	1.0 (D)	452.3
337	2-(4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-丙烯酸	0.7 (D)	434

[0845] 实例338:3-{3-乙氧基-5-[6-(2-喹啉-6-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基}-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(3-乙氧基-5-(6-(2-喹啉-6-基)乙基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

用3-(3-乙氧基-5-(6-羟基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇及2-(喹啉-6-基)乙-1-胺二盐酸盐,根据一般程序D获得呈淡黄色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.67\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461.07$ 。

[0846] a) 3-(3-乙氧基-5-(6-羟基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

3-(3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇 (5180mg, 12.1mmol) 于HCl (4M于二噁烷中没100mL) 中的悬浮液在100℃下加热隔夜, 冷却至室温且部分移除溶剂。滤出固体残余物, 用水洗涤且在高真空中干燥, 得到呈浅黄色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.66\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 307.01$ 。

[0847] b) 3-(3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

向3-乙氧基-N'-羟基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒 (6930mg, 22.6mmol) 及DBU (8.62mL, 56.5mmol) 于二噁烷/DMSO (3:2, 220mL) 中的混合物中添加CDI (5498mg, 33.9mmol)。在100℃下搅拌反应混合物30分钟, 接着冷却至室温。蒸发溶剂且在2N HCl中湿磨, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (7.15g, 99%)。LC-MS A:  $t_R = 0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.14$ 。

[0848] c) 3-乙氧基-N'-羟基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒

使3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒 (6860mg, 24.7mmol)、TEA (10.3mL, 74mmol) 及羟基胺盐酸盐 (2.59mL, 61.7mmol) 于EtOH (220mL) 中的悬浮液回流3小时, 接着冷却至室温且用水 (30mL) 处理。滤出黄色固体且在高真空中干燥。浓缩滤液且固体在水中湿磨, 滤出且与第一批组合。获得呈黄色固体状的标题化合物 (6.93g, 95%)。LC-MS B:  $t_R = 0.62\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295.23$ 。

[0849] d) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈

在0℃下, 向3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺 (6940mg, 22.4mmol) 于DMF (130mL) 中的悬浮液中逐份添加三聚氯化氰 (6248mg, 33.5mmol)。接着在室温下搅拌反应混合物45分钟。在0℃下冷却且用水稀释。滤出固体, 相继用水及EtOAc洗涤且在高真空中干燥。用EtOAc萃取滤液两次, 合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。合并两份固体, 得到呈米色固体状的标题化合物 (5.49g, 94%)。LC-MS B:  $t_R = 1.00\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 262.26$ 。

[0850] e) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺

在室温下, 向3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸 (7410mg, 26.4mmol) 于THF (140mL) 中的溶液中添加CDI (4861mg, 29.1mmol)。搅拌反应混合物30分钟, 接着添加NH<sub>4</sub>OH (25%溶液, 61.1mL, 397mmol) 且在室温下搅拌反应混合物30分钟, 接着在减压下浓缩且在2N HCl中湿磨残余物。滤出标题化合物, 在高真空中干燥且以黄色固体状获得 (6.94g, 94%)。LC-MS B:  $t_R = 0.79\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 280.22$ 。

[0851] f) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸

在室温下, 将3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯 (7870mg, 26.2mmol) 于MeOH (210mL) 及2M NaOH (38.8mL, 419mmol) 中的悬浮液搅拌隔夜。接着用24.5%HCl (8N) (60mL) 酸化, 在真空中移除MeOH且过滤浆料, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (7.41g, 99%)。LC-MS B:  $t_R = 0.77\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281.19$ 。

[0852] g) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯

在氮气流下, 将3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯 (10520mg, 30mmol)、4-氯-6-甲氧基嘧啶 (4645mg, 31.5mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> • DCM (2449mg, 3mmol) 及单水合磷酸三钾 (20719mg, 90mmol) 于水 (4mL) 及DMF (150mL) 中的混合物

脱气20分钟,接着在室温下搅拌1小时15分钟。经由硅藻土过滤反应混合物,在真空下浓缩滤液,将残余物分配于水与EtOAc之间。有机层再用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。通过FC(庚烷/EtOAc,1:0至0:1)纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(7.87g,89%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.93min;[M+H]<sup>+</sup>=295.18。

[0853] h) 3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

标题化合物是使用3-乙氧基噻吩-2-甲酸甲酯根据A.2.9.的合成来制备且以白色固体状获得;LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.63min;[M+H]<sup>+</sup>=313.13。

[0854] 实例339:3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(1H-吲哚-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(5-(6-((2-(1H-吲哚-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇](\*2)

用3-(3-乙氧基-5-(6-羟基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇(实例338-a)及2-(1H-吲哚-5-基)乙-1-胺,根据一般程序D获得呈极淡黄色固体状的标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.86min;[M+H]<sup>+</sup>=449.04。

[0855] 实例340:3-{5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-基}-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(5-(6-((2-(苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

用3-(3-乙氧基-5-(6-羟基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇(实例338-a)及2-(苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(A.1.26.1.),根据一般程序D获得呈米色固体状的标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.94min;[M+H]<sup>+</sup>=465.72。

[0856] 实例341:3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(3-乙氧基-5-(6-((2-(7-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

用3-(3-乙氧基-5-(6-羟基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇(实例338-a)及2-(7-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)乙-1-胺(A.1.71.1.),根据一般程序D获得呈米色固体状的标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.90min;[M+H]<sup>+</sup>=481.73。

[0857] 实例342:3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(3-乙氧基-5-(6-((2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

用3-(3-乙氧基-5-(6-羟基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇(实例338-a)及2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙-1-胺盐酸盐(A.1.31.1.),根据一般程序D获得呈米色固体状的标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.96min;[M+H]<sup>+</sup>=495.97。

[0858] 实例343:3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(1H-吲哚-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(5-(6-((2-(1H-吲哚-6-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

用3-(3-乙氧基-5-(6-羟基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇(实例338-a)及2-(1H-吲哚-6-基)乙-1-胺(A.1.41.1.),根据一般程序D获得呈灰白色固体状的标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.86min;[M+H]<sup>+</sup>=449.08。

[0859] 实例344:3-{5-[6-(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-基}-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(5-(6-((2-(苯并[d]1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

用3-(3-乙氧基-5-(6-羟基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇(实例338-a)及2-(苯并[d]1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙-1-胺(A.1.80.1.)，根据一般程序D获得呈白色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.88\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454.02$ 。

[0860] 实例345:3-{3-乙氧基-5-[6-(2-萘-2-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-基}-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(3-乙氧基-5-(6-((2-(萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

用3-(3-乙氧基-5-(6-羟基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇(实例338-a)及2-(萘-2-基)乙-1-胺(A.1.5.1.)，根据一般程序D获得呈黄色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.97\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460.05$ 。

[0861] 实例346:3-(5-{6-[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(5-(6-((2-(5,7-二氟喹啉-6-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

用3-(3-乙氧基-5-(6-羟基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇(实例338-a)及2-(5,7-二氟喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐(A.1.55.1.)，根据一般程序D获得呈白色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.90\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496.70$ 。

[0862] 实例347:3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-N-羟基-噻吩-2-甲脒

在密封管中，在90°C下搅拌3-乙氧基-5-(6-((2-(7-氟喹啉-6-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈(50mg, 0.119mmol)、羟基胺盐酸盐(16.7mg, 0.238mmol)及NaHCO<sub>3</sub>(25mg, 0.298mmol)于水(0.026mL)及EtOH(1.00mL)中的混合物1.5小时。一旦在室温下，用水稀释且用EtOAc萃取。接着，有机层用盐水洗涤两次，经MgSO<sub>4</sub>干燥，过滤且浓缩。通过制备型LC-MS纯化残余物，得到呈黄色固体状的标题化合物(17.3mg, 32%)。LC-MS A:  $t_R = 0.70\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.02$ 。

[0863] a) 3-乙氧基-5-(6-((2-(7-氟喹啉-6-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈

用3-乙氧基-5-(6-羟基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈及2-(7-氟喹啉-6-基)乙-1-胺盐酸盐(A.1.54.1.)，根据一般程序D获得呈米色固体状的标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.78\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420.16$ 。

[0864] b) 3-乙氧基-5-(6-羟基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈

用3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈(实例338-d)，根据关于实例338-a所描述的程序获得呈白色固体状的标题化合物。LC-MS A:  $t_R = 0.69\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.01$ 。

[0865] 实例348:3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(3-乙氧基-5-(6-((2-(7-氟喹啉-6-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

用3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-N-羟基-噻吩-2-甲脒(实例347)，根据关于实例338-b所描述的程序获得呈白色固体状的标题化合物。LC-MS

A:  $t_R = 0.70\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.02$ 。

[0866] 实例349: {6-[4-乙氧基-5-(1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基}-[2-(7-氟-喹啉-6-基)-乙基]-胺

向3-乙氧基-5-(6-((2-(7-氟喹啉-6-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈(实例347-a, 35mg, 0.0834mmol)于甲苯(0.63mL)中的悬浮液中添加三甲基硅烷基叠氮化物(0.0173mL, 0.125mmol)及氧化二丁基锡(2.08mg, 0.00834mmol)。在密封管中, 在110°C下搅拌反应混合物16小时, 冷却至室温且分配于盐水与EtOAc之间。有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈白色固体状的标题化合物(6mg, 15%)。LC-MS A:  $t_R = 0.66\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463.06$ 。

[0867] 实例350:4-乙氧基-2-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-甲酸

向4-乙氧基-2-(6-羟基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(59mg, 0.2mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(0.14mL, 1.0mmol)及PyBop(156mg, 0.3mmol)。在室温下搅拌反应混合物数分钟直至完全溶解且添加2-(1-甲基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐(A.1.2.1., 56mg, 0.25mmol)。在微波装置中, 在100°C下加热反应混合物30分钟。添加10%NaOH(0.721mL, 2mmol)且在70°C下搅拌反应混合物隔夜。通过制备型LC-MS纯化, 得到呈黄色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.97\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435.21$ 。

[0868] a) 4-乙氧基-2-(6-羟基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

用4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯, 根据关于实例338-a的合成所描述的程序获得呈黄色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.78\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 296.15$ 。

[0869] b) 4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

在氩气下, 在室温下, 向4-羟基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(1730mg, 6.15mmol)于DMF(40mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2168mg, 15.4mmol)且在60°C下加热反应混合物。添加碘乙烷(0.749mL, 9.23mmol)且在75°C下搅拌反应混合物隔夜。接着冷却至室温且添加水(75mL)。用DCM萃取水层, 将有机萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤且在减压下浓缩, 得到呈橙色固体的粗标题化合物(1.75g, 76%)。LC-MS B:  $t_R = 1.04\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310.24$ 。

[0870] c) 4-羟基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

在室温下, 向6-甲氧基嘧啶-4-硫代碳酰胺(1000mg, 5.85mmol)于甲苯(40mL)中的溶液中相继添加吡啶(1.9mL, 23.4mmol)及溴丙二酸二乙酯(1.52mL, 8.19mmol)。在回流下加热反应混合物隔夜, 接着冷却至室温且用2N HCl处理。滤出产物。分离滤液的层且用EtOAC萃取水层两次。合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 蒸发至干燥。残余物与第一批合并, 得到呈棕色固体状的标题化合物(1.73g, 99%)。LC-MS B:  $t_R = 0.89\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 282.18$ 。

[0871] 实例351:4-乙基-2-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-甲酸

使用2-(1-甲基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐(A.1.2.1.)及4-乙基-2-(6-羟基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯, 根据关于实例350的合成所描述的程序获得呈黄色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.97\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419.05$ 。

[0872] a) 4-乙基-2-(6-羟基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

用4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯, 根据关于实例350-a的合成所描

述的程序获得呈米色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.73\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266.26$ 。

[0873] b) 4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

向2-氯-3-氧代基戊酸甲酯(0.96mL, 6.5mmol)于EtOH(30mL)中的溶液中添加6-甲氧基嘧啶-4-硫代碳酰胺(1000mg, 5.91mmol)且使混合物回流隔夜。添加2-氯-3-氧代基戊酸甲酯(1.31mL, 8.86mmol)且使反应混合物再回流24小时, 接着在室温下冷却且用水(15mL)处理, 冷却至0℃。滤出沉淀物, 用MeOH冲洗且在高真空中干燥, 得到呈粉红色固体状的标题化合物(485mg, 28%)。LC-MS B:  $t_R = 1.07\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 294.20$ 。

[0874] 实例352:3-(4-乙氧基-2-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(4-乙氧基-2-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇](\*1)

用2-(1-甲基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐(A.1.2.1.)及3-(4-乙氧基-2-(6-羟基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇, 根据一般程序D获得呈黄色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.11\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475.16$ 。

[0875] a) 3-(4-乙氧基-2-(6-羟基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

用3-(4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇, 根据关于实例338-a的合成所描述的程序获得呈微黄色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.68\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308.17$ 。

[0876] b) 3-(4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

用4-乙氧基-N'-羟基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒, 根据关于实例338-b的合成所描述的程序获得呈米色固体状的标题化合物。LC-MSB:  $t_R = 0.94\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321.93$ 。

[0877] c) 4-乙氧基-N'-羟基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒

用4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲腈, 根据关于实例338-c的合成所描述的程序获得呈深黄色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.67\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 296.17$ 。

[0878] d) 4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲腈

在0℃下, 向4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲醛(465mg, 1.75mmol)于THF(15mL)中的溶液中添加NH<sub>4</sub>OH(25%, 4.05mL, 26.3mmol)及I<sub>2</sub>(1824mg, 7.19mmol)且在室温下搅拌反应混合物3小时。接着, 将其倒入10mL 40%NaHSO<sub>3</sub>(15mL)中且用EtOAc萃取, 经MgSO<sub>4</sub>干燥且在真空中浓缩, 得到呈橙色固体的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.02\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 263.25$ 。

[0879] e) 4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲醛

使4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(实例350-b, 706mg, 2.64mmol)于THF(20mL)中的混合物冷却至-78℃且逐滴添加DiBAI-H(1M于THF中, 5.28mL, 5.28mmol)。在室温下搅拌混合物隔夜。在0℃下, 通过相继逐滴添加水(200μL), 接着10%NaOH(400μL)且最终水(600μL)来淬灭混合物。铝沉淀物经硅藻土垫过滤且用EtOAc冲洗。滤液经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。使残余物溶解于DCM(20mL)中且添加MnO<sub>2</sub>(2701mg, 26.4mmol)。在室温下搅拌混合物5小时, 接着经硅藻土垫过滤且用EtOAc冲洗。在减压下浓缩滤液, 得到呈浅橙色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.97\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266.25$ 。

[0880] 实例353:3-(4-乙基-2-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式:3-(4-乙基-2-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)

乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用3-(4-乙基-2-(6-羟基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇及2-(1-甲基萘-2-基)乙-1-胺盐酸盐(A.1.2.1.)，根据一般程序D获得呈黄色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.05\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.16$ 。

[0881] a) 3-(4-乙基-2-(6-羟基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

用3-(4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇，根据关于实例338-a的合成所描述的程序获得呈灰色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.64\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292.17$ 。

[0882] b) 3-(4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

用4-乙基-N'-羟基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒，根据关于实例338-b的合成所描述的程序获得呈浅橙色固体状的标题化合物。LC-MSB:  $t_R = 0.92\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320.21$ 。

[0883] c) 4-乙基-N'-羟基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒

用4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲腈，根据关于实例338-c的合成所描述的程序获得呈浅黄色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.66\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 294.21$ 。

[0884] d) 4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲腈

用2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-4-乙基噻唑-5-甲酰胺，根据关于实例338-d的合成所描述的程序获得呈米色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.04\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261.29$ 。

[0885] e) 2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-4-乙基噻唑-5-甲酰胺

用2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-4-乙基噻唑-5-甲酸，根据关于实例338-e的合成所描述的程序获得呈橙色固体的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 0.79\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279.25$ 。

[0886] f) 2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-4-乙基噻唑-5-甲酸

用10%NaOH(5.58mL, 15.5mmol)处理4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(实例351-b, 1000mg, 3.09mmol)于1:1THF/MeOH(15mL)中的冷冻溶液且在室温下搅拌20小时。在减压下移除溶剂，用Et<sub>2</sub>O萃取水相一次。接着水相用2N HCl酸化且用EtOAc萃取(3次)。经合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥，过滤且在减压下浓缩，得到呈浅绿色固体状的标题化合物(522mg, 64%)。LC-MS B:  $t_R = 0.88\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 280.24$ 。

[0887] 实例354:3-乙氧基-5-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-N-胺磺酰基噻吩-2-甲酰胺

使3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(实例7, 50mg, 0.15mmol)溶解于DMSO/THF(2:1) (3.3mL)中且添加CDI(28.1mg, 0.173mmol)。反应混合物在60℃下加热1小时，冷却至室温且用磺酰胺(24.4mg, 0.254mmol)及DBU(0.0431mL, 0.288mmol)处理。在室温下搅拌反应混合物1小时。添加2M HCl(5mL)，过滤沉淀物，接着通过制备型HPLC纯化，得到呈白色固体状的标题化合物(52mg, 88%)。LC-MS B:  $t_R = 0.93\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512.13$ 。

[0888] 实例355:N-(3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-羧基)-甲磺酰胺

用3-乙氧基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(实例7)及甲磺酰胺，根据关于实例354的合成所描述的程序获得呈白色固体状的标题化合物。LC-MS B:  $t_R = 1.06\text{min}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511.16$ 。

[0889] 以下表5中列举的实例356-456的化合物是通过对嘧啶卤化物衍生物A.1.1.-A.1.xx.与市售硼酸衍生物或硼酸衍生物A.2.1.-A.2.45.的偶合物应用上文所提及的程序A、B或C中的一者来制备。

[0890] 表5:实例356-456

实例	化合物	$t_R$ [min] (LC-MS C)	MS资料m/z [M+H] <sup>+</sup>
356	5-{6-[2-(5,7-二氟-喹啉-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸酰胺	0.738	412.2
357	(4-{6-[2-(3-氯基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸(1*)	0.862	465.2
358	4-{6-[2-(7-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(1*)	0.999	454.2
359	5-{6-[2-(7-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-	1.147	460.2

	3-乙氧基-噻吩-2-甲酸		
360	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸	1.013	456.2
361	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.944	436.1
362	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(1*)	1.091	442.1
363	(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.855	450.1
364	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(1*)	0.954	438.1
365	2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	0.937	436.1
366	2-环丁氨基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	1.039	462.1
367	3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(1*)	1.085	442
368	(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.845	450.1
369	4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(1*)	0.945	438.1
370	{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-6-氟-苯基}-乙酸(1*)	0.941	450.2
371	(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.957	480.1
372	(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(4-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.977	464.3
373	(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.826	482.2
374	(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	1.03	488.4
375	(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.976	468.2
376	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(1*)	1.114	438
377	4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(1*)	0.977	446.4
378	4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(1*)	0.997	434.1
379	4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(1*)	0.842	448
380	4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(1*)	1.049	454.1
381	(2-甲氧基-4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.797	448.1

382	(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸(1*)	0.797	436.2
383	(2-甲氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	1.059	450.1
384	(2-甲氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.861	456.3
385	(4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(1*)	0.885	460.1
386	(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(1*)	0.89	448.1
387	(4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(1*)	0.777	462.2
388	(4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(1*)	0.95	468.2
389	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸	0.996	434.1
390	(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(1*)	0.897	448.2
391	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(1*)	1.12	438.2
392	(4-{6-[2-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸(1*)	0.894	476
393	(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸(1*)	0.905	464.1
394	(4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸(1*)	0.958	484.2
395	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	0.84	466.2
396	2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	0.934	490
397	(4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(1*)	0.823	476.1
398	(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.888	496.1
399	(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.776	478.1
400	4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(1*)	0.845	466.2
401	rac-2-(4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-丙酸(1*)	0.83	476.1
402	(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(1*)	0.831	476.2

403	(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-6-氟-苯基)-乙酸(1*)	0.889	496.2
404	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	0.968	466
405	4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(1*)	0.976	468.2
406	(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.876	480.3
407	2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	1.064	492
408	(4-{6-[2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(1*)	0.8	480.1
409	(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯基)-乙酸(1*)	0.939	462
410	(4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯基)-乙酸(1*)	0.968	492.1
411	(2-异丁基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.821	476.1
412	(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯基)-乙酸(1*)	0.88	490.2
413	4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯甲酸(1*)	1.052	448.2
414	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯甲酸(1*)	1.056	448.1
415	4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯甲酸(1*)	1.075	478
416	2-异丁基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	0.899	462
417	4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁基-苯甲酸(1*)	0.961	476
418	2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	1.07	472.3
419	4-{6-[2-(3-乙氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(1*)	1.075	474.3
420	(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.969	486
421	3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸(1*)	0.812	480.1
422	3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸(1*)	0.821	480.1
423	3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸(1*)	0.87	500.2
424	(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丙氧基-苯基)-乙酸(1*)	0.885	464
425	(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-	0.822	492.1

	基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丙氧基-苯基)-乙酸(1*)		
426	(2-异丙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.807	492.1
427	(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸(1*)	0.948	518.2
428	(4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸(1*)	0.938	518
429	4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(1*)	0.992	454.1
430	4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-环丁氧基-苯甲酸(1*)	1.086	478.1
431	(4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸(1*)	0.886	466.4
432	2-异丙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	0.904	478.1
433	5-{6-[2-(7-二氟甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(1*)	0.987	492
434	(2-甲氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.734	464.1
435	2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	0.812	468.1
436	2-乙氧基-4-{6-[2-(3-乙氧基-1-氟-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	1.075	476.3
437	3-(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯氧基)-丙酸(1*)	0.77	466.2
438	3-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯氧基)-丙酸(1*)	0.781	466.1
439	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-乙炔基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	0.739	447.4
440	(4-{6-[2-(7-乙炔基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(1*)	0.8	459
441	(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.835	500.1
442	(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(5-氟-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.816	504.1
443	(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.987	492.4
444	(2-乙基-4-{6-[2-(7-甲氧基-5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*)	0.772	462
445	(2-乙基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧	0.893	454.2

446	啶-4-基}-苯基)-乙酸(1*) 2-乙基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	0.985	440.1
447	2-环丙氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	0.861	476
448	2-环丙氧基-4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	1.001	468
449	2-环丙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	0.952	448.2
450	(4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸(1*)	0.879	504
451	3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式: 3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.024	478.2
452	{6-[3-乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-嘧啶-4-基}-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基]-胺	0.961	462.3
453	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丁氧基-苯甲酸(1*)	1.084	466.1
454	2-丁氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(1*)	1.088	466.3
455	3-乙基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(1*)	1.174	428.2
456	(3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸(1*)	1.015	458.2

[0891] 实例457:4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯酰胺

向4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(实例389, 0.08mmol)、氯化铵(5.7mg, 0.096mmol)、DIPEA(0.0438mL, 0.256mmol)于DMF(0.6mL)中的溶液中添加HATU(31.9mg, 0.084mmol)于DMF(0.2mL)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物3天, 接着通过制备型LC-MS直接纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物(16mg, 46%)。LC-MS C:t<sub>R</sub>=0.834min; [M+H]<sup>+</sup>=435.0。

[0892] 用4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(实例389)或2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(实例361)及相应市售胺, 根据关于实例457所描述的程序合成以下实例:

实例	化合物	t <sub>R</sub> [min] (LC-MS C)	MS资料m/z [M+H] <sup>+</sup>
458	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-N-甲基-2-丙基-苯酰胺	0.869	449.3
459	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羟基-2-甲基-丙基)-2-丙基-苯酰胺	0.885	507.2
460	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羟基-乙基)-2-丙基-苯酰胺	0.814	479.1
461	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯酰胺	0.869	437.1
462	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-N-甲基-苯酰胺	0.91	451.3
463	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羟基-2-甲基-丙基)-苯酰胺	0.92	509.3
464	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羟基-乙基)-苯酰胺	0.844	481.3

[0893] 以下表6中列举的实例465-564的化合物是通过对嘧啶卤化物衍生物A.1.1.-A.1.xx.与市售硼酸衍生物或硼酸衍生物A.2.1.-A.2.xx.的偶合物应用上文所提及的程序A、B或C中的一者来制备。

[0894] 表6:

实例	化合物	t <sub>R</sub> [min] (LC-MS C)	MS资料m/z [M+H] <sup>+</sup>
465	2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.95	434.3
466	(2-乙氧基-4-{6-[2-(3-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.829	464
467	6-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-苯并呋喃-3-甲酸	0.844	416.2
468	3-羟基-5-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸甲酯	1.303	420.3
469	(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(6-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.996	464.3
470	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.945	432.2

471	2-环丁氨基-4-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.051	457.9
472	(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.844	446.2
473	4-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	0.95	434
474	rac-5-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2,3-二氢-苯并呋喃-2-甲酸(*1)	0.733	416.1
475	(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.804	436.1
476	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.95	432.3
477	4-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	0.955	433.9
478	4-{6-[2-(7-甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(*1)	1.006	430.1
479	{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-丙氧基-苯基}-乙酸(*1)	0.859	446.3
480	(4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.774	478.1
481	rac-2-{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-5-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-2-丙基-苯基}-丙酸(*1)	0.905	444.3
482	rac-2-(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-丙酸(*1)	0.935	462.2
483	4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(*1)	1.015	464.1
484	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.116	472.1
485	(4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.824	466.1
486	(4-{6-[2-(7-氟-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(*1)	0.91	478.2
487	rac-2-(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-丙酸(*1)	0.87	490
488	3-乙氧基-5-{6-[2-(7-三氟甲基-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.162	492.1
489	(4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸(*1)	1.036	446.1
490	4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.975	452.1
491	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丙氧基-苯甲酸(*1)	1.01	450
492	4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-异丙氧基-苯甲酸(*1)	1.001	450

493	2-异丙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.844	464.1
494	2-环丁氧基-4-{6-[2-(7-二氟甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.93	512.3
495	4-{6-[2-(7-二氟甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫烷基-苯甲酸(*1)	0.844	488.2
496	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.87	392.1
497	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯甲酸(*1)	0.869	422.1
498	(4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(*1)	0.92	464.1
499	(4-{6-[2-(3-氯-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸(*1)	1.081	506.3
500	(4-{6-[2-(3-甲氧基-1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸(*1)	1.086	510.1
501	(4-{6-[2-(3-氯-7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(*1)	0.945	482.2
502	(4-{6-[2-(3-氯-7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.9	484.3
503	(4-{6-[2-(7-乙炔基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.73 (LC-MS B)	446.2
504	(4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(*1)	0.789	446.1
505	(2-甲氧基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.698	434.1
506	(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.743	448.2
507	3-(2-甲氧基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸(*1)	0.678	464
508	2-乙氧基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.809	434
509	(4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.91	488.2
510	(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.844	500.1
511	(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.809	470.1
512	(4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙基-苯基)-乙酸(*1)	0.769	462.1
513	(2-乙基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环	0.734	432.2

514	己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1) (2-乙基-4-{6-[2-(4-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.824	434.1
515	2-乙基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.804	418.1
516	4-{6-[2-(7-乙氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-乙基-苯甲酸(*1)	0.839	448
517	2-乙基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.955	410
518	2-乙基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.93	420
519	2-环丙氧基-4-{6-[2-(5-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.819	446.1
520	2-环丙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.784	461.9
521	2-环丙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.98	438
522	(2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.779	486.2
523	(2-异丙氧基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.759	478
524	(2-乙基-4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.718	448.2
525	(4-{6-[2-(7-甲氧基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲基-苯基)-乙酸(*1)	0.849	488.2
526	(4-{6-[2-(7-甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(*1)	0.784	446.2
527	(4-{6-[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(*1)	0.744	432.2
528	(4-{6-[2-(7-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(*1)	0.784	450.3
529	3-(4-(6-((2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)-嘧啶-4-基)-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互变异构形式: 3-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	0.92	434.2
530	7-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹唑啉-2-酮	0.774	434.3
531	2-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1H-吲哚-4-甲酸(*1)	0.93	433
532	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2,6-二甲基-酚	0.794	394.3
533	2-乙基硫烷基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2,6-二甲基-酚	1.006	454.1

	基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)		
534	2-环丁氨基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.041	464.3
535	3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-丙酸(*1)	1.187	472.2
536	3-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-4-羟基-环丁-3-烯-1,2-二酮	0.908	446.1
537	(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-氧化基-乙酸	0.915	466.3
538	2-环丙氨基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸 methyl ester	1.086	464.3
539	[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基]-[6-(1H-吲哚-5-基)-嘧啶-4-基]-胺	0.779	389.4
540	(2-二氟甲氨基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.935	474.3
541	(2-氯-6-乙基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.991	470.1
542	(2-乙基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-6-甲基-苯基)-乙酸(*1)	0.854	450.3
543	5-(4-{6-((2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3(2H)-酮[互变异构形式: 5-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-醇]	0.854	433.9
544	(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基-苯基)-乙酸(*1)	0.789	422.3
545	(3-乙基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸(*1)	0.981	442.4
546	(2-氯-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-6-甲基-苯基)-乙酸(*1)	0.945	456.2
547	1-乙基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1H-吡咯-2-甲酸(*1)	0.749	411.3
548	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸(*1)	0.794	425.1
549	6-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-3-甲酸(*1)	0.89	434.1
550	5-(2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-异噁唑-3-醇[互变异构形式: 5-(2-乙氧基-4-{6-((2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)-嘧啶-4-基}-苯基)异噁唑-3(2H)-酮]	1.001	477.3
551	2-乙氧基-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-6-丙基-苯甲酸(*1)	0.981	480.3
552	2-乙氧基-3-氟-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.99	456.3
553	5-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-异噁唑-3-醇[互变异构形式: 5-	0.945	463.3

	(4-(6-((2-(7-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基苯基)异噁唑-3(2H)-酮]		
554	2-氟-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.965	412.2
555	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲基-苯甲酸(*1)	0.874	408.3
556	(5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-3-丙基-噻吩-2-基)-乙酸(*1)	1.046	456.3
557	1-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-环丙烷甲酸(*1)	0.95	476.1
558	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1H-吲哚-7-甲酸(*1)	0.804	433.4
559	(3-二氟甲氧基-5-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸(*1)	1.096	480.2
560	3-(4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-丙酸(*1)	0.829	452.1
561	2-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1H-吲哚-7-甲酸(*1)	1.096	432.9
562	6-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-1H-吲哚-3-甲酸(*1)	0.779	434.3
563	4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-2-羟基-苯甲酸(*1)	0.91	410.2
564	(2-乙氧基-3-氟-4-{6-[2-(7-氟-苯并[b]噻吩-5-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.91	470

[0895] 实例565:3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-硫酮(互变异构形式:3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-硫醇)

向(E/Z)-2-乙氧基-N'-羟基-4-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲脒(79mg,0.166mmol)于二噁烷(0.8mL)及DMSO(0.8mL)中的溶液中添加1,1'-硫簇基二咪唑(46.8mg,0.25mmol)及DBU(0.0989mL,0.649mmol)。反应混合物在90℃下加热且搅拌隔夜。在真空下移除二噁烷,接着溶液经PTFE过滤器过滤,用MeCN及DMF洗涤且通过制备型LC-MS纯化,得到呈淡黄色粉末状的标题化合物(45mg,56%)。LC-MS C:t<sub>R</sub>=1.141min;[M+H]<sup>+</sup>=484.1。

[0896] a) (E/Z)-2-乙氧基-N'-羟基-4-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲脒

2-乙氧基-4-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲腈(87mg,0.213mmol)、羟基胺盐酸盐(0.0224mL,0.532mmol)、TEA(0.0745mL,0.532mmol)及EtOH(2mL)的溶液在90℃下加热且搅拌隔夜。使反应混合物冷却至室温且通过过滤收集沉淀物,相继用水、EtOH及最终Et<sub>2</sub>O洗涤且在高真空中干燥,得到呈米色粉末状的标题化合物(79mg,84%)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.68min;[M+H]<sup>+</sup>=442.0。

[0897] b) 2-乙氧基-4-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲腈

用6-氯-N-(2-(1-甲基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺(A.1.2.)及4-氰基-3-乙氧基苯基硼酸,根据一般程序A获得呈白色固体状的标题化合物。LC-MSB:t<sub>R</sub>=0.93min;[M+H]<sup>+</sup>=408.97。

[0898] 实例566:3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮(互变异构形式:3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇)

将(E/Z)-2-(2-乙氧基-4-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)-N'-羟基乙酰亚胺脒(35mg,0.077mmol)、DBU(0.035mL,0.23mmol)及1,1'-羰基二咪唑(26mg,0.154mmol)、二噁烷(1mL)及DMSO(1mL)装入MW小瓶中。密封小瓶且在微波装置中,在110°C下加热30分钟。一旦在室温下,移除二噁烷且通过制备型LC-MS纯化混合物,得到呈白色固体状的标题化合物(23mg,62%)。LC-MS C:t<sub>R</sub>=0.91min;[M+H]<sup>+</sup>=482.2。

[0899] a) (E/Z)-2-(2-乙氧基-4-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)-N'-羟基乙酰亚胺脒

使2-(2-乙氧基-4-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)乙腈(32mg,0.076mmol)溶解于EtOH(1mL)中,接着添加羟基胺溶液(50%于H<sub>2</sub>O中,0.023mL,0.379mmol)。在微波装置中,在120°C下加热混合物30分钟,冷却至室温且在减压下浓缩,得到呈棕色固体状的标题化合物(35mg,定量)。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.68min;[M+H]<sup>+</sup>=456.5。

[0900] b) 2-(2-乙氧基-4-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)乙腈

用6-氯-N-(2-(1-甲基萘-2-基)乙基)嘧啶-4-胺(A.1.2.)及2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙腈,根据一般程序A获得呈白色固体状的标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.90min;[M+H]<sup>+</sup>=423.4。

[0901] c) 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯基)乙腈

根据关于A.2.12.所描述的程序,以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙腈为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=1.05min;[M+H]<sup>+</sup>=288.4。

[0902] d) 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙腈

根据关于实例338-d所描述的程序,以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酰胺为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.97min;未电离。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,d<sub>6</sub>-DMSO)δ:7.22-7.42(m,2H),6.96-7.21(m,1H),4.13(q,J=6.9Hz,2H),3.78-3.86(m,2H),1.36(m,3H)。

[0903] e) 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酰胺

根据关于实例338-e所描述的程序,以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸为起始物质制备标题化合物。LC-MS B:t<sub>R</sub>=0.76min;[M+H]<sup>+</sup>=257.85。

[0904] 实例567:3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-硫酮(互变异构形式:3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(1-甲基-萘-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-苯甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-硫醇)

使用(E/Z)-2-(2-乙氧基-4-(6-((2-(1-甲基萘-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)苯基)-N'-羟基乙酰亚胺脒(实例566-a)及1,1'-硫羰基二咪唑,根据关于实例566所描述的程序制备标题化合物。LC-MS C:t<sub>R</sub>=0.995min;[M+H]<sup>+</sup>=498.2。

[0905] II.生物学分析法

可进一步表征本发明的化合物:关于其一般药物动力学及药理学特性,使用此项技术中熟知的常规分析法,诸如血管生成分析法或肿瘤生长抑制分析法,或例如关于其在不同物种(诸如大鼠或犬)中的生物利用度;或针对其关于药物安全性及/或毒理学特性的特性,使用此项技术中熟知的常规分析法,例如关于细胞色素P450酶抑制及时间依赖性抑制、孕

烷X受体 (PXR) 活化、谷胱甘肽结合或光毒性行为。

#### [0906] EMT-6小鼠肿瘤模型

EMT-6细胞株系由BALB/cCRGL小鼠中在植入增生性乳腺腺泡结节后产生可移植鼠类乳房瘤 (Volence FJ等人, J Surg Oncol. 1980, 13 (1) :39-44) 建立, 获自ATCC (美国菌种保存中心 (American Type culture collection), Manassas, Virginia, USA)。

EMT-6肿瘤细胞在含有2mM L-谷氨酰胺的补充有10% 胎牛血清的RPMI 1640中, 在潮湿气氛 (5% CO<sub>2</sub>, 95% 空气) 中, 在37°C下以单层形式生长。对于实验使用, 用胰蛋白酶使肿瘤细胞与培养烧瓶分离。细胞在血球计中计数且通过锥虫蓝拒染法评估其存活力。

在雌性BALB/c小鼠中, 通过将含 $1 \times 10^6$ 个EMT-6细胞的200μLRPMI 1640皮下注射至右侧腹或通过将含 $2.5 \times 10^5$ 个EMT-6细胞的50μLRPMI 1640注射至乳房脂肪垫组织中来诱发肿瘤。对于后一种注射, 雌性BALB/c小鼠经异氟醚麻醉且在外侧胸部上的皮肤中制造5mm切口以暴露乳房脂肪垫组织。在注射肿瘤细胞后, 胸表面用95% 乙醇潮湿的棉花拭子轻擦, 以杀死可能自注射位点漏出的肿瘤细胞。小鼠皮肤用4-0crinerce缝合线缝合。

每天监测动物的行为及存活, 且每周两次监测体重及肿瘤生长。用测径规量测肿瘤尺寸且根据下式计算肿瘤体积: 肿瘤体积 = (宽度<sup>2</sup> × 长度) / 2。

当肿瘤达到60至100mm<sup>3</sup> (视实验而定) 时, 开始用EP2及/或EP4拮抗剂处理, 且每天提供化合物保持至少3周。

在研究结束时量测肿瘤重量。

#### [0907] 生物学活体外分析法

根据以下实验方法测定式 (I) 化合物对EP2及EP4受体的拮抗活性。

该分析法是使用来自DiscoverX的PathHunter™ HEK 293 PTGER2及PTGER4b-抑制蛋白细胞株。该系统是基于酶片段互补技术。b-半乳糖酶的两个互补片段在经稳定转染的细胞内表现。b-gal的较大部分 (称为EA, 表示酶受体) 与b-抑制蛋白2的C端融合。较小片段, 称为ProLink™标签, 在C端与PTGER2 (EP2) 或PTGER4 (EP4) 融合。在活化时, 募集b-抑制蛋白, 其迫使ProLink与EA相互作用, 允许b-gal的两个片段互补且形成能够水解基质且产生化学发光信号的功能性酶。

#### [0908] hEP2 b-抑制蛋白分析法:

用细胞解离缓冲液 (Invitrogen, 13151-014) 使HEK 293 PTGER2 b-抑制蛋白细胞 (DiscoverX 93-021-4C1) 与培养皿分离, 且收集在生长培养基 (GM:DMEM+格鲁塔玛 (Glutamax)-I (Invitrogen 32430) / 10% FCS, 1% 青霉素 (Penicillin) / 链霉素 (streptomycin)) 中。384孔盘 (白色, 具有白色底部, Greiner 781080) 的每孔5000个细胞接种在每孔20μl GM中。盘在37°C、5% CO<sub>2</sub>下培育24小时。

在DMSO中制成测试化合物的储备溶液, 浓度为10mM, 且在DMSO中连续稀释至抑制剂量反应曲线所需的浓度 (测试浓度范围10μM-2nM或1μM-0.2nM)。

在5μM最终浓度下使用PGE2 (Cayman 14010, 储备溶液: 10mM于DMSO中) 作为促效剂, 对应于EC80。

将五微升经稀释的化合物转移至分析盘中。盘在37°C下预先培育15分钟。接着将五微升PGE2 (最终浓度5μM) 转移至分析盘中。盘在37°C下培育120分钟。

使PathHunter Glo检测试剂盒组分解冻且根据制造商说明书分别混合: 1份Galacton

Star基质与5份Emerald IITM溶液,及19份PathHunter细胞分析缓冲液。将十二微升试剂转移至分析盘中且在黑暗中,在室温下培育1小时。用BMG Fluostar Optima读取器根据制造商说明书读取荧光计数。

对于各化合物浓度,与DMSO对照值相比,活性百分比计算为平均值±STDEV(一式两份地量测各浓度)。

IC<sub>50</sub>值及曲线用XLfit软件(IDBS),使用剂量反应一定点模型203产生。当多次量测化合物时,给出平均值。

**[0909] hEP4 b-抑制蛋白分析法:**

用细胞解离缓冲液(Invitrogen, 13151-014)使HEK 293 PTGER4 b-抑制蛋白细胞(DiscoverX 93-030-4C1)与培养皿分离,且收集在生长培养基(GM:DMEM+格鲁塔玛-I(Invitrogen 32430)/10%FCS,1%青霉素/链霉素)中。384孔盘(白色,具有白色底部,Greiner 781080)的每孔5000个细胞接种在每孔20μl GM中。盘在37°C、5%CO<sub>2</sub>下培育24小时。

在DMSO中制成测试化合物的储备溶液,浓度为10mM,且在DMSO中连续稀释至抑制剂量反应曲线所需的浓度(测试浓度范围10μM-2nM或1μM-0.2nM)。

在20nM最终浓度下使用PGE2(Cayman 14010,储备溶液:100μM于DMSO中)作为促效剂,对应于EC80。

将五微升经稀释的化合物转移至分析盘中。盘在37°C下预先培育15分钟。接着将五微升PGE2(最终浓度20nM)转移至分析盘中。盘在37°C下培育120分钟。

使PathHunter Glo检测试剂盒组分解冻且根据制造商说明书分别混合:1份Galacton Star基质与5份Emerald IITM溶液,及19份PathHunter细胞分析缓冲液。将十二微升试剂转移至分析盘中且在黑暗中,在室温下培育1小时。用BMG Fluostar Optima读取器根据制造商说明书读取荧光计数。

对于各化合物浓度,与DMSO对照值相比,活性百分比计算为平均值±STDEV(一式两份地量测各浓度)。

IC<sub>50</sub>值及曲线用XLfit软件(IDBS),使用剂量反应一定点模型203产生。当多次量测化合物时,给出平均值。

亦根据以下实验方法测定式(I)化合物对EP2及EP4受体的拮抗活性。

使用内源性表现EP4或EP2的人类肿瘤细胞株且监测在PGE2刺激时细胞中的cAMP累积。SF295神经胶母细胞瘤细胞表现高内源性EP2且未表现EP4,而BT549乳癌细胞表现高内源性EP4含量及极低EP2含量。

作为cAMP的检测方法,使用HTRF(均相时差式荧光)Cisbio试剂盒(HTRF cAMP动态2试剂盒20'000测试Cisbio目录号62AM4PEC),其是基于使用穴状化合物标记的抗cAMP抗体及d2标记的cAMP的竞争性免疫分析。通过细胞产生的原生cAMP或未标记的cAMP(用于标准曲线)与以外源方式添加的d2标记的cAMP(受体)竞争结合于单株抗cAMP-Eu3+穴状化合物(供体)。仅在经标记的抗cAMP抗体结合经d2标记的cAMP时才获得FRET信号(荧光共振能量转移),因此特定信号(亦即能量转移)与标准或样品中cAMP的浓度成反比。

**[0910] hEP2 cAMP分析法:**

用细胞解离缓冲液(Invitrogen, 13151-014)使SF295细胞(NCI/第0503170号)与培养

皿分离,且收集在生长培养基(GM:RPMI1640(Invitrogen 21875)/10%FCS,1%青霉素/链霉素)中。将细胞计数,洗涤且再悬浮于分析缓冲液(AB;HBSS、20mM HEPES、0.2%BSA;2mMIBMX)中。将含4'000个细胞的5μl AB接种于小体积384孔盘(黑色,具有平坦底部,Greiner 784076)的每个孔中。

在DMSO中制成测试化合物的储备溶液,浓度为10mM,且在DMSO中连续稀释至抑制剂量反应曲线所需的浓度(测试浓度范围30μM-0.4nM;30μM-0.015nM或1μM-0.01nM)。

在75nM最终浓度下使用PGE<sub>2</sub>(Cayman 14010,储备溶液:75μM于DMSO中)作为促效剂,对应于EC80。

将二点五微升经稀释的化合物转移至分析盘中。盘在室温下预先培育45分钟。接着,将2.5微升PGE<sub>2</sub>(最终浓度75nM)转移至分析盘中。盘在室温下培育30分钟。添加五微升各供体(抗cAMP穴状化合物)及受体(cAMP-d2)且盘在黑暗中,在室温下再培育一小时,且接着使用BMGLABTECH PHERAstar读取器(激发:337nm,发射:620及665nm)读取。

使用试剂盒中提供的cAMP校正器的量测结果将所得ΔF(荧光)值(665nm/620nm)转换成cAMP百分比值。对于各化合物浓度,与DMSO对照值相比,cAMP的百分比计算为平均值±STDEV(一式两份地量测各浓度)。

IC<sub>50</sub>值及曲线用XLfit软件(IDBS),使用剂量反应一定点模型203产生。当多次量测化合物时,给出平均值。

#### [0911] hEP4 cAMP分析法:

用细胞解离缓冲液(Invitrogen,13151-014)使BT549细胞(NCI/第0507282号)与培养皿分离,且收集在生长培养基(GM:RPMI1640(Invitrogen 21875)/10%FCS,1%青霉素/链霉素)中。将细胞计数,洗涤且再悬浮于分析缓冲液(AB;HBSS、20mM HEPES、0.2%BSA;2mMIBMX)中。将含4'000个细胞的5μl AB接种于小体积384孔盘(黑色,具有平坦底部,Greiner 784076)的每个孔中。

在DMSO中制成测试化合物的储备溶液,浓度为10mM,且在DMSO中连续稀释至抑制剂量反应曲线所需的浓度(测试浓度范围30μM-0.4nM;30μM-0.015nM或1μM-0.01nM)。

在6nM最终浓度下使用PGE<sub>2</sub>(Cayman 14010,储备溶液:6μM于DMSO中)作为促效剂,对应于EC80。

将二点五微升经稀释的化合物转移至分析盘中。盘在室温下预先培育45分钟。接着,将2.5微升PGE<sub>2</sub>(最终浓度6nM)转移至分析盘中。盘在室温下培育30分钟。添加五微升各供体(抗cAMP穴状化合物)及受体(cAMP-d2)且盘在黑暗中,在室温下再培育一小时,且接着使用BMGLABTECH PHERAstar读取器(激发:337nm,发射:620及665nm)读取。

使用试剂盒中提供的cAMP校正器的量测结果将所得ΔF(荧光)值(665nm/620nm)转换成cAMP百分比值。对于各化合物浓度,与DMSO对照值相比,cAMP的百分比计算为平均值±STDEV(一式两份地量测各浓度)。

IC<sub>50</sub>值及曲线用XLfit软件(IDBS),使用剂量反应一定点模型203产生。当多次量测化合物时,给出平均值。

#### [0912] 例示化合物的β-抑制蛋白及cAMP分析法中的拮抗活性(IC<sub>50</sub>,nM)显示于表7中:

表7:

实例	hEP2 b-抑制蛋白IC <sub>50</sub>	hEP4 b-抑制蛋白IC <sub>50</sub>	hEP2 cAMP IC <sub>50</sub>	hEP4 cAMP IC <sub>50</sub>	实例	hEP2 b-抑制蛋白IC <sub>50</sub>	hEP4 b-抑制蛋白IC <sub>50</sub>	hEP2 cAMP IC <sub>50</sub>	hEP4 cAMP IC <sub>50</sub>
1	6	2	8	1	285		341	7520	513
2	113	3	79	1	286	198		86	515
3		1	26	2	287			515	520
4	11	4	2	3	288	156		85	523
5	39	5	28	3	289	144	964	358	525
6	11	6	37	4	290	163	438	194	527
7	21	14	12	5	291		815	269	538
8	5	22	1	6	292		1510	688	538
9	59	6	67	6	293			255	540
10	237	21	145	6	294			786	561
11		13	277	7	295		603	520	568
12	7	20	3	7	296	34	1600	61	583
13	12	9	15	8	297		2120	782	592
14	23	22	55	8	298			716	613
15	177	12	28	8	299	307	367	250	444
16		5	269	8	300			312	624
17	108	8	171	9	301			425	626
18	6	70	4	10	302			384	630
19		16	249	11	303	313	384	746	633
20	27	74	11	12	304			408	652
21		58	912	12	305	57	1350	232	653
22		20	395	13	306		610	274	654
23	15	3	19	14	307			677	658
24	72	18	52	15	308		866	926	674
25	96	16	98	22	309			>27700	677
26	19	22	19	16	310		937	564	683
27	75	16	19	17	311		310	538	685
28	135	96	74	61	312		556	2490	689
29	53	33	52	17	313			273	691
30	29	51	14	17	314	3460	378	9230	701
31		6	7740	18	315	134		73	703
32	199	56	161	18	316			792	729
33		11	537	18	317	501		233	751
34	6	25	8	18	318	408		247	753
35	359	23	194	18	319		1180	354	559
36		20	557	18	320			440	766
37		16	281	22	321			562	772
38	226	123	210	28	322			809	814
39	4	14	2	19	323	438	1900	114	835
40	126	25	228	20	324			899	858
41	405	30	164	21	325	441		332	887
42	240	25	137	21	326	126	1070	160	910
43	54	44	43	21	327	296		159	920
44		24	283	21	328	287	919	108	938
45	127	5	185	21	329		798	755	956
46	47	19	45	22	330	158		249	1040
47	45	85	91	22	331	69		135	1180
48			66	22	332		415	12200	1510
49	10	223	8	23	333	359	128		
50	61	27	52	24	334	791	408	1630	230
51	230	22	207	25	335	100	12	268	3
52	318	63	158	25	336	225	113		
53	5	12	12	25	337	664	1320	1310	1430
54		68	331	27	338		15	459	64
55	844	25	335	16	339	66	10	90	22

<b>56</b>	538	27	190	28	<b>340</b>	12	3	104	11
<b>57</b>	195	34	191	28	<b>341</b>	12	14	41	36
<b>58</b>		13	9390	30	<b>342</b>	7	3	20	19
<b>59</b>	37	94	18	30	<b>343</b>	9	2	23	12
<b>60</b>		3	320	31	<b>344</b>	33	39	33	14
<b>61</b>	148	28	214	46	<b>345</b>		6	683	30
<b>62</b>		16	301	32	<b>346</b>		57	282	110
<b>63</b>	16	50	12	33	<b>347</b>		31	495	172
<b>64</b>	25	41	28	33	<b>348</b>	172	2	113	8
<b>65</b>		33	304	35	<b>349</b>	109	4	103	14
<b>66</b>		21	1220	35	<b>350</b>	83	21	51	10
<b>67</b>	123	40	110	36	<b>351</b>	475	79	236	167
<b>68</b>	65	70	46	49	<b>352</b>	42	5	142	24
<b>69</b>	438	59	222	38	<b>353</b>	237	9	115	109
<b>70</b>		209	441	38	<b>354</b>	41	32	27	56
<b>71</b>		24	301	39	<b>355</b>	55	29	46	95
<b>72</b>		37	892	39	<b>356</b>			2340	828
<b>73</b>	809	91	1770	39	<b>357</b>		22	967	17
<b>74</b>	450	257	151	40	<b>358</b>	538	138	219	90
<b>75</b>		86	483	41	<b>359</b>	40	9	61	2
<b>76</b>	360	120	221	42	<b>360</b>	137	69	183	44
<b>77</b>	47	154	25	43	<b>361</b>	187	116	270	68
<b>78</b>	141	21	219	44	<b>362</b>	20	6	21	1
<b>79</b>	43	56	83	44	<b>363</b>	479	59	534	35
<b>80</b>	17	32	37	45	<b>364</b>	151	52	37	18
<b>81</b>	122	1840	123	164	<b>365</b>	77	149	29	55
<b>82</b>		128	251	46	<b>366</b>	84	119	30	47
<b>83</b>	274	255	70	47	<b>367</b>	7	2	6	1
<b>84</b>		19	1280	47	<b>368</b>	221	66	119	37
<b>85</b>			87	49	<b>369</b>	66	91	9	31
<b>86</b>		79	445	49	<b>370</b>	438	105	312	81
<b>87</b>	173	85	134	51	<b>371</b>	86	88	48	68
<b>88</b>	107	59	64	53	<b>372</b>	75	195	111	200
<b>89</b>		17	19400	54	<b>373</b>	257	118	286	117
<b>90</b>		26	378	55	<b>374</b>	334	52	304	45
<b>91</b>		40	586	56	<b>375</b>	229	46	294	66
<b>92</b>		105	1680	57	<b>376</b>	50	13	188	11
<b>93</b>	275	1260	85	118	<b>377</b>	8	68	27	92
<b>94</b>	423	49	528	59	<b>378</b>	20	36	110	66
<b>95</b>		25	447	59	<b>379</b>	51	155	87	245
<b>96</b>	148	92	57	61	<b>380</b>	16	17	124	54
<b>97</b>	192	147	78	63	<b>381</b>	51	126	165	119
<b>98</b>		33	314	64	<b>382</b>	160	81	675	222
<b>99</b>	16	60	13	67	<b>383</b>	177	194	650	270
<b>100</b>	35	176	29	67	<b>384</b>	145	28	577	59
<b>101</b>		30	102	35	<b>385</b>	30	71	180	134
<b>102</b>	9	141	6	70	<b>386</b>	64	28	453	54
<b>103</b>	51	18	89	71	<b>387</b>	61	49	205	62
<b>104</b>	12	91	13	71	<b>388</b>	45	13	626	51
<b>105</b>	40	53	76	73	<b>389</b>	51	25	231	57
<b>106</b>		135	831	74	<b>390</b>	264	29	590	32
<b>107</b>			950	76	<b>391</b>	131	19	243	6
<b>108</b>		66	740	77	<b>392</b>	66	292	156	111
<b>109</b>	34	101	12	78	<b>393</b>	155	166	439	81

<b>110</b>	56	179	61	81	<b>394</b>	163	80	639	70
<b>111</b>	115	89	49	81	<b>395</b>	4	98	5	128
<b>112</b>	40	127	69	82	<b>396</b>	2	44	1	20
<b>113</b>		179	251	82	<b>397</b>	7	35	25	34
<b>114</b>	222	640	222	85	<b>398</b>	9	26	30	18
<b>115</b>	243	53	682	85	<b>399</b>	10	30	40	48
<b>116</b>	76	135	23	86	<b>400</b>	2	44	2	37
<b>117</b>	53	131	61	88	<b>401</b>	331	114	739	236
<b>118</b>	34	74	66	88	<b>402</b>	22	61	48	131
<b>119</b>	32	113	41	90	<b>403</b>	57	65	135	112
<b>120</b>	114	61	111	92	<b>404</b>	20	80	27	71
<b>121</b>		42	283	93	<b>405</b>	9	79	7	18
<b>122</b>		19	324	95	<b>406</b>	45	62	220	101
<b>123</b>		353	588	97	<b>407</b>	22	66	21	44
<b>124</b>	113	215	95	99	<b>408</b>	29	24	126	20
<b>125</b>	116	226	129	99	<b>409</b>	260	57	486	87
<b>126</b>	8	66	6	101	<b>410</b>	153	113	665	170
<b>127</b>	181	109	101	103	<b>411</b>	97	31	325	94
<b>128</b>	151	192	76	103	<b>412</b>	20	40	57	79
<b>129</b>		35	494	104	<b>413</b>	62	41	119	38
<b>130</b>		23	423	106	<b>414</b>	219	48	505	88
<b>131</b>		68	353	106	<b>415</b>	63	52	106	57
<b>132</b>	82	161	66	107	<b>416</b>	245	82	123	83
<b>133</b>		42	482	109	<b>417</b>	38	174	31	240
<b>134</b>		63	358	84	<b>418</b>	10	54	45	148
<b>135</b>	198	172	171	115	<b>419</b>	3	30	29	85
<b>136</b>		29	677	120	<b>420</b>	27	30	257	119
<b>137</b>	14	124	4	120	<b>421</b>	84	22	247	27
<b>138</b>	74	358	61	120	<b>422</b>	249	23	492	18
<b>139</b>	85	157	131	121	<b>423</b>	49	10	230	6
<b>140</b>		95	459	121	<b>424</b>	424	80	782	89
<b>141</b>		131	328	122	<b>425</b>	65	152	226	356
<b>142</b>	121	180	177	127	<b>426</b>	9	46	22	48
<b>143</b>		22	787	128	<b>427</b>	17	90	17	190
<b>144</b>		91	751	132	<b>428</b>	7	41	7	50
<b>145</b>		90	519	134	<b>429</b>	52	60	66	38
<b>146</b>	258	361	115	137	<b>430</b>	69	66	185	40
<b>147</b>		219	571	141	<b>431</b>	179	52	460	43
<b>148</b>	174	46	126	141	<b>432</b>	20	87	10	72
<b>149</b>		194	619	144	<b>433</b>	30	19	57	13
<b>150</b>	230	222	219	144	<b>434</b>	26	58	25	95
<b>151</b>	32	618	35	145	<b>435</b>	46	110	28	80
<b>152</b>	119	352	111	145	<b>436</b>	16	31	110	57
<b>153</b>		757	340	146	<b>437</b>	104	41	227	37
<b>154</b>		99	25000	147	<b>438</b>	519	49	708	29
<b>155</b>	232	301	161	151	<b>439</b>	17	197	33	139
<b>156</b>	107	36	221	154	<b>440</b>	11	51	25	65
<b>157</b>	7	89	22	156	<b>441</b>	10	53	21	31
<b>158</b>	23	185	16	157	<b>442</b>	82	27	224	81
<b>159</b>	180	140	179	157	<b>443</b>	107	29	549	43
<b>160</b>	35	24	93	158	<b>444</b>	15	43	22	80
<b>161</b>		199	524	130	<b>445</b>	88	38	525	104
<b>162</b>		134	371	158	<b>446</b>	32	108	160	98
<b>163</b>	85	98	246	158	<b>447</b>	2	130	16	136

<b>164</b>	269	93	149	163	<b>448</b>	15	46	55	26
<b>165</b>		188	333	164	<b>449</b>	83	46	131	21
<b>166</b>		49	297	165	<b>450</b>	66	97	165	80
<b>167</b>		361	714	166	<b>451</b>	71	21	660	16
<b>168</b>	151	128	214	168	<b>452</b>	103	21	371	18
<b>169</b>	141	269	125	168	<b>453</b>	102	70	281	118
<b>170</b>	241	124	94	168	<b>454</b>	88	212	608	225
<b>171</b>	83	62	120	181	<b>455</b>	271	18	250	38
<b>172</b>	157	287	137	181	<b>456</b>	129	21	311	14
<b>173</b>		128	769	183	<b>457</b>	200	176		
<b>174</b>	409	88	269	90	<b>458</b>	550	104		
<b>175</b>		179	301	185	<b>459</b>	683	236		
<b>176</b>		179	293	185	<b>460</b>	207	161		
<b>177</b>		156	280	186	<b>461</b>	231	121		
<b>178</b>	30	164	54	188	<b>462</b>	325	197		
<b>179</b>		309	568	188	<b>463</b>	934	223		
<b>180</b>		55	692	188	<b>464</b>	300	87		
<b>181</b>		376	384	192	<b>465</b>	313	827	245	1400
<b>182</b>		79	645	195	<b>466</b>	206	171	190	1210
<b>183</b>	115	223	67	178	<b>467</b>	417	187		155
<b>184</b>	171	378	164	200	<b>468</b>	564	571		
<b>185</b>		258	452	200	<b>469</b>	502	480		
<b>186</b>		194	811	202	<b>470</b>	343	420		
<b>187</b>	74	144	64	206	<b>471</b>	207	300		
<b>188</b>	45	105	142	206	<b>472</b>	680	246		
<b>189</b>	158	108	530	208	<b>473</b>	137	275		
<b>190</b>	38	609	18	149	<b>474</b>	272	914		
<b>191</b>		279	329	208	<b>475</b>	663	62		114
<b>192</b>	76	153	69	210	<b>476</b>	428	264		
<b>193</b>	10	349	12	211	<b>477</b>	316	210		
<b>194</b>		325	295	212	<b>478</b>	788	242		
<b>195</b>		245	373	217	<b>479</b>	345	158		
<b>196</b>	21	199	37	217	<b>480</b>	170	207		
<b>197</b>	127	300	176	224	<b>481</b>	328	63		329
<b>198</b>		226	366	225	<b>482</b>	444	91		323
<b>199</b>	177	2160	62	138	<b>483</b>	26	115		
<b>200</b>	57	510	108	227	<b>484</b>	3	3		
<b>201</b>	83	111	133	229	<b>485</b>	125	122		
<b>202</b>		77	277	234	<b>486</b>	95	136		
<b>203</b>		352	687	237	<b>487</b>	59	136		
<b>204</b>	12	633	29	186	<b>488</b>	723	45		
<b>205</b>	118	47	190	244	<b>489</b>	231	128		
<b>206</b>		304	572	248	<b>490</b>	90	144		
<b>207</b>		234	673	248	<b>491</b>	372	148		
<b>208</b>	8	130	5	248	<b>492</b>	204	142		
<b>209</b>	832	143	248	249	<b>493</b>	642	497		
<b>210</b>			794	252	<b>494</b>	340	209		
<b>211</b>			571	253	<b>495</b>	77	193		
<b>212</b>	255	340	50	253	<b>496</b>	588	908		
<b>213</b>	59		46	256	<b>497</b>	449	443		
<b>214</b>		216	674	258	<b>498</b>	163	107		
<b>215</b>	1590	379	650	259	<b>499</b>	180	169		
<b>216</b>		307	490	267	<b>500</b>	88	99		
<b>217</b>	238		321	272	<b>501</b>	196	808		

<b>218</b>	160	651	405	278	<b>502</b>	103	903		
<b>219</b>		202	486	129	<b>503</b>	102	157		
<b>220</b>	113		141	283	<b>504</b>	108	167		
<b>221</b>	8		2	285	<b>505</b>	427	929		
<b>222</b>			279	287	<b>506</b>	172	332		
<b>223</b>	329		199	288	<b>507</b>	170	209		
<b>224</b>	84	260	61	173	<b>508</b>	85	748		
<b>225</b>			923	289	<b>509</b>	29	356		
<b>226</b>	151		250	291	<b>510</b>	45	194		
<b>227</b>	142		88	293	<b>511</b>	304	423		
<b>228</b>	392		194	300	<b>512</b>	67	220		
<b>229</b>			483	304	<b>513</b>	158	347		
<b>230</b>		831	508	311	<b>514</b>	262	112		
<b>231</b>		286	5650	315	<b>515</b>	67	893		
<b>232</b>			382	321	<b>516</b>	23	930		
<b>233</b>	29		76	322	<b>517</b>	108	288		
<b>234</b>			113	325	<b>518</b>	116	176		
<b>235</b>			772	325	<b>519</b>	19	262		
<b>236</b>	121		147	327	<b>520</b>	19	107		
<b>237</b>	388	908	160	335	<b>521</b>	31	78		
<b>238</b>	55		75	343	<b>522</b>	131	204		
<b>239</b>	134		222	346	<b>523</b>	227	195		
<b>240</b>		598	816	346	<b>524</b>	231	257		
<b>241</b>	168		193	351	<b>525</b>	160	349		
<b>242</b>		495	443	351	<b>526</b>	96	269		
<b>243</b>	493	147	2100	355	<b>527</b>	892	337		
<b>244</b>			552	356	<b>528</b>	513	198		
<b>245</b>			304	358	<b>529</b>	699	55		
<b>246</b>			534	364	<b>530</b>	514	44		
<b>247</b>			797	365	<b>531</b>	624	110		
<b>248</b>	132	270	50	366	<b>532</b>	293	69		
<b>249</b>	196		171	368	<b>533</b>	211	53		
<b>250</b>	112	609	77	287	<b>534</b>	332	70		
<b>251</b>	105		132	369	<b>535</b>	871	42		
<b>252</b>	212		186	373	<b>536</b>	203	28		
<b>253</b>	521	671	158	373	<b>537</b>	670	76		
<b>254</b>	45	864	70	379	<b>538</b>	685	99		
<b>255</b>		788	272	380	<b>539</b>	452	225		
<b>256</b>			296	381	<b>540</b>	339	146		
<b>257</b>		417	282	389	<b>541</b>	604	88		
<b>258</b>			3610	390	<b>542</b>	609	91		
<b>259</b>			302	394	<b>543</b>	612	124		
<b>260</b>			880	404	<b>544</b>	851	452		
<b>261</b>	53	396	20	406	<b>545</b>	394	25		
<b>262</b>	1300	186	855	424	<b>546</b>	980	166		
<b>263</b>			524	425	<b>547</b>	825	322		
<b>264</b>			11800	425	<b>548</b>	933	295		
<b>265</b>			11400	428	<b>549</b>	560	190		
<b>266</b>		444	537	428	<b>550</b>	371	63		
<b>267</b>			306	431	<b>551</b>	900	867		
<b>268</b>	25	688	47	342	<b>552</b>	577	385		
<b>269</b>	1640	588	6510	434	<b>553</b>	302	80		
<b>270</b>	1520	404	5660	435	<b>554</b>	739	884		
<b>271</b>			638	439	<b>555</b>	887	835		

<b>272</b>		679	458	295	<b>556</b>	246	19		
<b>273</b>	289	221	140	455	<b>557</b>	994	117		
<b>274</b>			1180	462	<b>558</b>	684	539		
<b>275</b>	67		102	468	<b>559</b>	168	67	372	19
<b>276</b>	79	1820	47	474	<b>560</b>	476	134		
<b>277</b>	51	437	14	324	<b>561</b>	388	103		
<b>278</b>	281		187	477	<b>562</b>	803	689		
<b>279</b>		743	559	489	<b>563</b>	985	582		
<b>280</b>			514	491	<b>564</b>	817	212		
<b>281</b>			524	494	<b>565</b>	58	23		
<b>282</b>			296	498	<b>566</b>	297	159		
<b>283</b>			618	502	<b>567</b>	255	264		
<b>284</b>		125	>28100	509					