



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201629065 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：104143216

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/12/23

世界智慧財產權組織

PCT/CN2014/094644

2015/11/23

世界智慧財產權組織

PCT/CN2015/095320

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：詹 合曼 CHAN, HO MAN (US)；古 江 又 賈斯汀 GU, XIANG-JU JUSTIN

(US)；黃 銀 HUANG, YING (US)；李玲 LI, LING (CN)；米沅 MI, YUAN

(CN)；費琦 QI, WEI (CN)；珊蒂斯馬汀 SENDZIK, MARTIN (DE)；孫永豐

SUN, YONGFENG (CN)；王龍 WANG, LONG (CN)；于 真甜 YU, ZHENG TIAN

(US)；張 海龍 ZHANG, HAILONG (US)；張 吉玉(傑夫) ZHANG, JI YUE

(JEFF) (US)；張曼 ZHANG, MAN (CN)；張瓊 ZHANG, QIONG (CN)；趙 克浩

ZHAO, KEHAO (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 202 頁

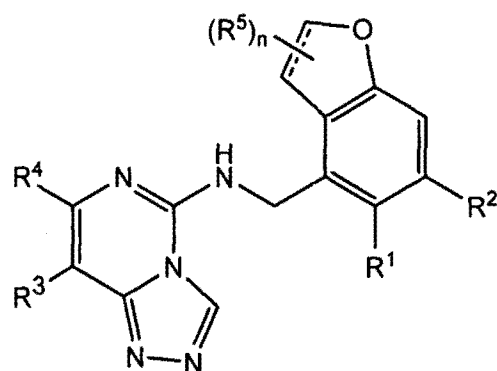
(54)名稱

三唑并嘧啶化合物及其用途

TRIAZOLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

(57)摘要

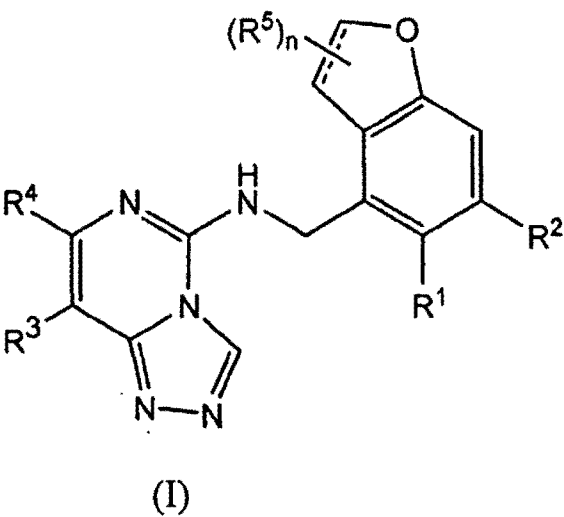
本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，已顯示其可用於治療 PRC2 介導之疾病或病症：



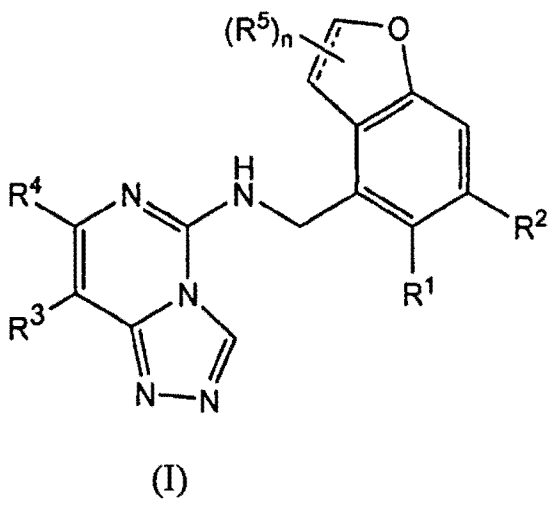
(I)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 n 係如本文所定義。

A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is provided that has been shown to be useful for treating a PRC2-mediated disease or disorder:



wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, and n are as defined herein.
特徵化學式：



201629065 發明摘要

※ 申請案號： 104143216

※ 申請日： 104.12.22

※IPC 分類： C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

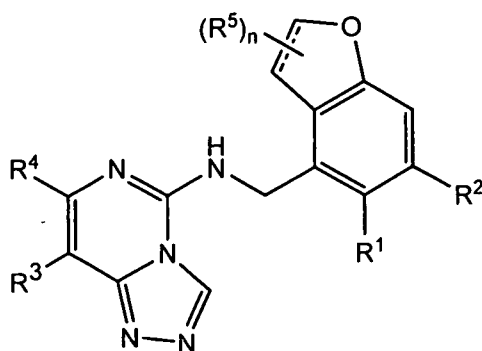
【發明名稱】

三唑并嘧啶化合物及其用途

TRIAZOLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【中文】

● 本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，已顯示其可用於治療PRC2介導之疾病或病症：

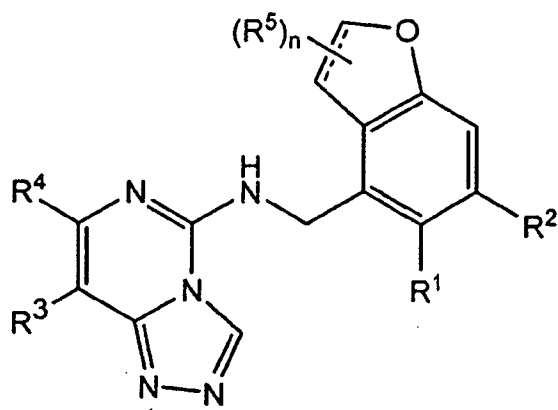


(I)

● 其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及n係如本文所定義。

【英文】

A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is provided that has been shown to be useful for treating a PRC2-mediated disease or disorder:



(I)

wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, and n are as defined herein.

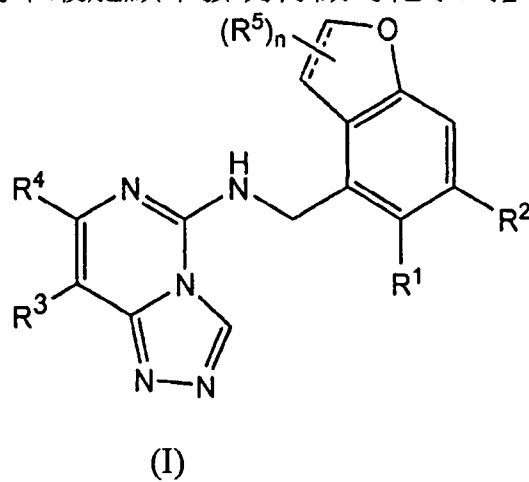
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

三唑并嘧啶化合物及其用途

TRIAZOLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AND USES THEREOF

【技術領域】

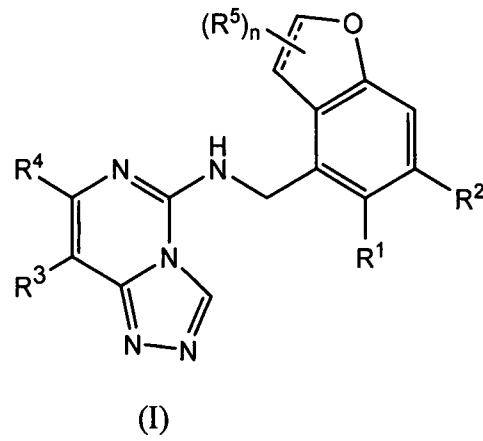
本發明係關於三唑并嘧啶化合物、包含該等化合物之組合物及其用於治療多梳抑制複合物2 (Polycomb Repressive Complex 2, PRC2)介導之疾病或病症之用途。

【先前技術】

多梳群組(PcG)蛋白係修飾在許多人類癌症中失調之酶之染色質。多梳抑制複合物2 (PRC2)包括SUZ12 (zeste 12之抑制子)、EED (胚胎外胚層發育)及催化亞單位EZH2 (zeste同系物2之增強子)，其藉由甲基化核心組蛋白H3離胺酸27 (H3K27me3)而抑制在靶標基因之啟動子區處及附近之基因。PRC2係細胞機器之關鍵組份，其參與基因轉錄之後生調控且在發育及組織分化及再生中發揮關鍵功能。儘管EZH2係催化亞單位，但PRC2需要至少EED及SUZ12用於其甲基轉移酶活性。EED、SUZ12及EZH2在許多癌症中均過表現，包括(但不限於)乳癌、前列腺癌、肝細胞癌及等等。已在DLBCL (瀰漫型大B細胞淋巴瘤)患者及FL (濾泡性淋巴瘤)患者中鑒定出EZH2活化突變。與DLBCL中之輔因子S腺苷甲硫胺酸(SAM)競爭之化合物對PRC2甲基轉移酶活性之抑制可逆轉H3K27甲基化、使靶標基因之表現再活化並抑制腫瘤生長/增殖。因此，PRC2提供DLBCL及其他癌症之藥理學靶標。具體而言，業內需要抑制PRC2之活性之小分子。本發明滿足此需要。

【發明內容】

本發明提供式(I)化合物：



其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及n係如本文所定義，包括其立體異構物、互變異構物、醫藥上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物，該等可用於治療PRC2介導之疾病或病症。

本發明亦提供用於製備本發明化合物之製程及中間體。

本發明亦提供醫藥組合物，其包含至少一種本發明化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。該醫藥組合物可進一步包含至少一種其他治療劑。尤其感興趣的是選自以下之其他治療劑：其他抗癌劑、免疫調節劑、抗過敏劑、抗噁心劑(或止吐劑)、疼痛緩解劑、細胞保護劑及其組合。

本發明化合物可用於治療由EED及/或PRC2介導之疾病或病症。

本發明化合物可用於療法中。

本發明化合物可用於製造用以治療由EED及/或PRC2介導之疾病或病症之醫藥。

本發明提供治療由EED及/或PRC2介導之疾病或病症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之第一治療劑視情況以及第二治療劑，其中該第一治療劑係本發明化合物且該第二治療劑係另一類型之治療劑。

由EED及/或PRC2介導之疾病或病症之實例包括(但不限於)瀰漫

型大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、其他淋巴瘤、白血病、多發性骨髓瘤、間皮瘤、胃癌、惡性橫紋肌樣瘤、肝細胞癌、前列腺癌、乳癌、膽管及膽囊癌、膀胱癌、腦瘤(包括神經母細胞瘤、神經鞘瘤、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤及星細胞瘤)、子宮頸癌、結腸癌、黑色素瘤、子宮內膜癌、食道癌、頭頸癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰臟癌、腎細胞癌、直腸癌、甲狀腺癌、副甲狀腺腫瘤、子宮腫瘤及軟組織肉瘤(例如橫紋肌肉瘤(RMS)、卡波西氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、滑膜肉瘤、骨肉瘤及尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma))。

本發明提供治療由EED及/或PRC2介導之疾病或病症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之第一治療劑視情況以及第二治療劑，其中該第一治療劑係EED抑制劑且該第二治療劑係另一類型治療劑；其中該疾病或病症係選自瀰漫型大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、其他淋巴瘤、白血病、多發性骨髓瘤、胃癌、惡性橫紋肌樣瘤及肝細胞癌。

本發明化合物可單獨使用、與本發明之其他化合物組合或與一或多種、較佳地一至兩種其他藥劑組合同時或依序使用。

自下列實施方式及申請專利範圍將明瞭本發明之其他特徵及優點。

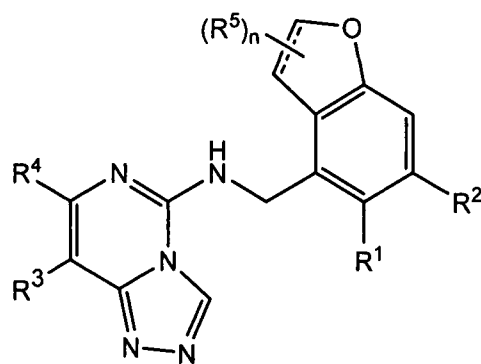
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

I. 化合物

在第一態樣中，本發明尤其提供式(I)化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

—係單鍵或雙鍵；

R^1 及 R^2 獨立地係H或鹵素；

R^3 獨立地選自：鹵素、苯基及包含碳原子及1至4個選自N、 NR^a 、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之5至6員雜芳基；其中該苯基及該雜芳基經0至3個 R^{3A} 取代；

每一 R^{3A} 獨立地選自：鹵素、CN、 $-(O)_m$ -(經0至1個 R^{3B} 取代之 C_1 - C_6 烷基)、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基、 R^{3C} 、 $-OR^{3C}$ 、 $-C(=O)R^{3D}$ 、 $NR^{3E}R^{3F}$ 、 $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$ 、 $-NHC(=O)R^{3D}$ 、 $-S(=O)_2R^{3D}$ 、 $-S(=O)_2NR^{3E}R^{3F}$ 、 $-NHS(=O)_2(C_1-C_4$ 烷基)及 $-CR^{3C}R^{3E}R^{3G}$ ；

R^{3B} 獨立地選自：OH、 NR^eR^f 、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-C(=O)NR^eR^f$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NHC(=O)(C_1-C_4$ 烷基)及包含碳原子及1至2個選自N、 NR^a 、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之5至6員雜環烷基；其中該雜環烷基經0至2個 R^c 取代；

每一 R^{3C} 獨立地選自： C_3 - C_6 環烷基、苯基及包含碳原子及1至4個選自N、 NR^a 、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之4至7員雜環；其中每一部分經0至2個 R^c 取代；

每一 R^{3D} 獨立地選自： C_1 - C_4 烷基及 R^{3C} ；

R^{3E} 及 R^{3G} 在每次出現時獨立地選自：H及 C_1 - C_4 烷基；

每一 R^{3F} 獨立地選自：H及經0至1個 R^d 取代之 C_1 - C_4 烷基；

R^4 獨立地選自：H、鹵素及 C_1 - C_4 烷基；

R^5 獨立地選自OH及 C_1 - C_4 烷基；

每一 R^a 獨立地選自：H、 $\rightarrow O$ 、經0至1個 R^b 取代之 C_1 - C_4 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 C_3 - C_6 環烷基及苯甲基；

R^b 獨立地選自：鹵素、OH及 C_1 - C_4 烷氧基；

每一 R^c 獨立地選自： $=O$ 、鹵素、OH、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及 C_1 - C_4 鹵烷氧基；

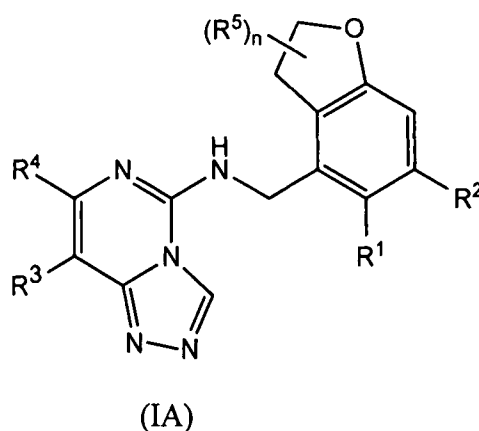
R^d 獨立地選自：OH及 NR^eR^f ；

R^e 及 R^f 在每次出現時獨立地選自：H及 C_1 - C_4 烷基；

每一 p 獨立地選自0、1及2；且

m 及 n 在每次出現時獨立地選自0及1。

在另一態樣中，本發明提供在第一態樣範圍內之式(IA)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽；其中：

R^1 及 R^2 獨立地係H或鹵素；

R^3 獨立地選自：鹵素、苯基及包含碳原子及1至4個選自N、 NR^a 、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之5至6員雜芳基；其中該苯基及該雜芳基經0至3個 R^{3A} 取代；

每一 R^{3A} 獨立地選自：鹵素、CN、 $-(O)_m$ - (經0至1個 R^{3B} 取代之 C_1 -

C₆烷基)、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆鹵烷氧基、R^{3C}、-OR^{3C}、-C(=O)R^{3D}、NR^{3E}R^{3F}、-C(=O)NR^{3E}R^{3F}、-NHC(=O)R^{3D}、-S(=O)₂R^{3D}、-S(=O)₂NR^{3E}R^{3F}、-NHS(=O)₂(C₁-C₄烷基)及-CR^{3C}R^{3E}R^{3G}；

R^{3B}獨立地選自：OH、NR^eR^f、C₁-C₄烷氧基、-C(=O)NR^eR^f、-S(=O)₂(C₁-C₄烷基)、-NHC(=O)(C₁-C₄烷基)及包含碳原子及1至2個選自N、NR^a、O及S(O)_p之雜原子之5至6員雜環烷基；其中該雜環烷基經0至2個R^c取代；

每一R^{3C}獨立地選自：C₃-C₆環烷基、苯基及包含碳原子及1至4個選自N、NR^a、O及S(O)_p之雜原子之4至7員雜環；其中每一部分經0至2個R^c取代；

每一R^{3D}獨立地選自：C₁-C₄烷基及R^{3C}；

R^{3E}及R^{3G}在每次出現時獨立地選自：H及C₁-C₄烷基；

每一R^{3F}獨立地選自：H及經0至1個R^d取代之C₁-C₄烷基；

R⁴獨立地選自：H、鹵素及C₁-C₄烷基；

R⁵獨立地係C₁-C₄烷基；

每一R^a獨立地選自：H、→O、經0至1個R^b取代之C₁-C₄烷基、-C(=O)H、-C(=O)(C₁-C₄烷基)、-CO₂(C₁-C₄烷基)、C₃-C₆環烷基及苯甲基；

R^b獨立地選自：鹵素、OH及C₁-C₄烷氧基；

每一R^c獨立地選自：=O、鹵素、OH、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基及C₁-C₄鹵烷氧基；

R^d獨立地選自：OH及NR^eR^f；

R^e及R^f在每次出現時獨立地選自：H及C₁-C₄烷基；

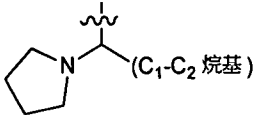
每一p獨立地選自0、1及2；且

m及n在每次出現時獨立地選自0及1。

在第二態樣中，本發明包括在第一態樣範圍內之式(I)或(IA)之化

合物或其醫藥上可接受之鹽；其中：

每一 R^{3A} 獨立地選自：鹵素、CN、 $-(O)_m$ -（經0至1個 R^{3B} 取代之 C_1 - C_4 烷基）、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、 R^{3C} 、 $-C(=O)R^{3D}$ 、 $NR^{3E}R^{3F}$ 、 $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$ 、 $-S(=O)_2R^{3D}$ 、 $-S(=O)_2NHR^{3F}$ 、

$NHS(=O)_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-O-C_3-C_6$ 環烷基，及  ；

R^a 獨立地選自：H、 $\rightarrow O$ 、經0至1個 R^b 取代之 C_1 - C_4 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 及 C_3 - C_6 環烷基；

R^4 係H；

m 獨立地選自0及1；且

n 為0。

在第三態樣中，本發明包括屬第一或第二態樣範圍內之式(I)或(IA)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 獨立地係H或F；

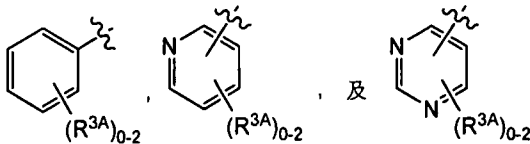
R^2 係H；且

R^3 獨立地選自：苯基及包含碳原子及1至2個選自N及 NR^a 之雜原子之6員雜芳基；其中該苯基及該雜芳基經0至3個 R^{3A} 取代。

在第四態樣中，本發明包括在第一態樣、第二態樣及第三態樣範圍內之式(I)或(IA)化合物或其醫藥上可接受之鹽；其中：

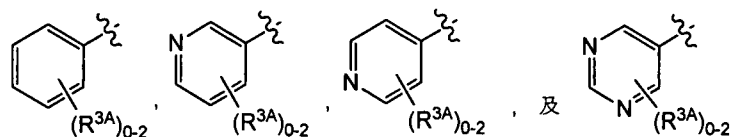
R^3 獨立地選自：苯基，吡啶基，嘧啶基，嗒嗒基及吡嗒基；其中每一部分經0至3個 R^{3A} 取代。

在第五態樣中，本發明包括在第一至第四態樣中任一者之範圍內之式(I)或(IA)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^3 獨立地選自：。

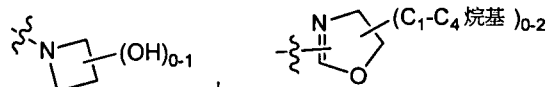
在第六態樣中，本發明包括第一至第五態樣中任一者之範圍內之式(I)或(IA)化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R_3 獨立地選自：

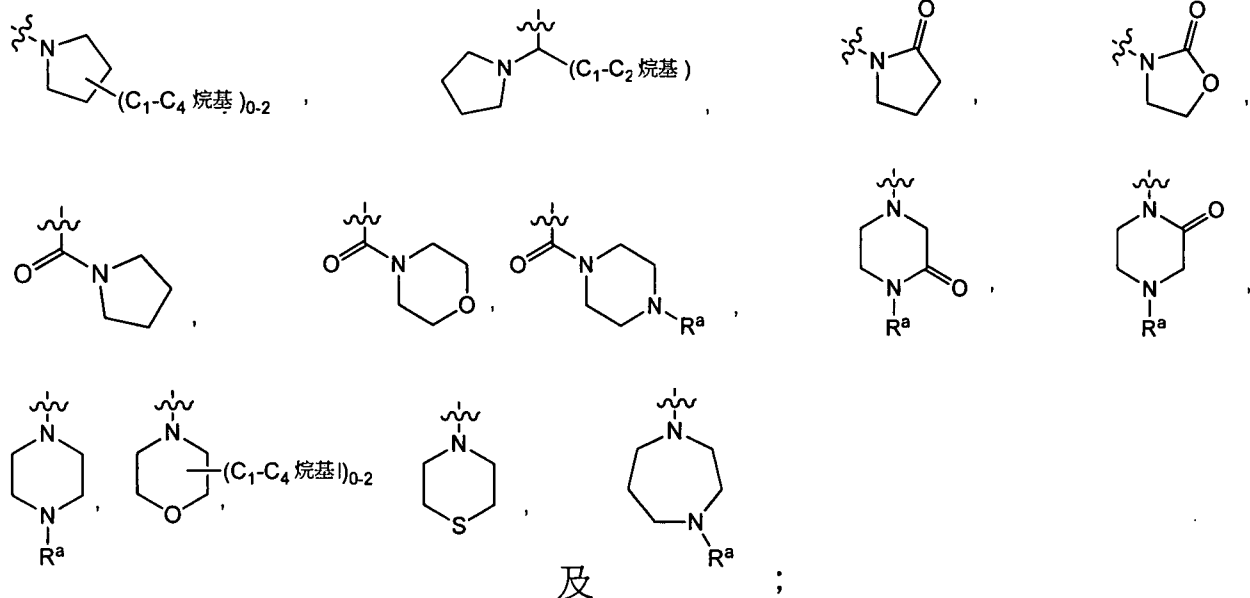


•

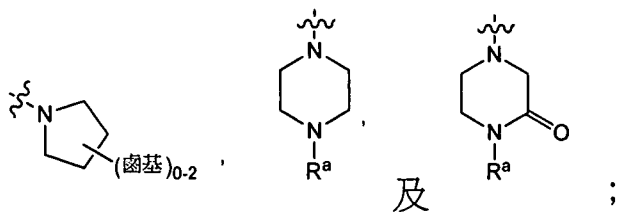
每一R^{3A}獨立地選自：鹵素、CN、-(O)_m-(經0至1個R^{3B}取代之C₁-C₄烷基)、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄鹵烷氧基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄烷基)、-C(=O)N(C₁-C₄烷基)₂、-C(=O)N(C₁-C₄烷基)(CH₂)₂N(C₁-C₄烷基)₂、-CH₂NHC(=O)(C₁-C₄烷基)、-S(=O)₂R^{3D}、-S(=O)₂NH(經0至1個OH取代之C₁-C₄烷基)、-NHS(=O)₂(C₁-C₄烷基)、NH₂、-NH(C₁-C₄烷



基)、-N(C₁-C₄烷基)₂、C₃-C₆環烷基、



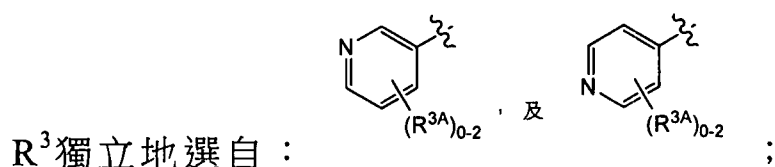
R^{3B}獨立地選自：OH、NH₂、NH(C₁-C₄烷基)、N(C₁-C₄烷基)₂、C₁-C₄烷氧基、-C(=O)N(C₁-C₄烷基)₂、-S(=O)₂(C₁-C₄烷基)、



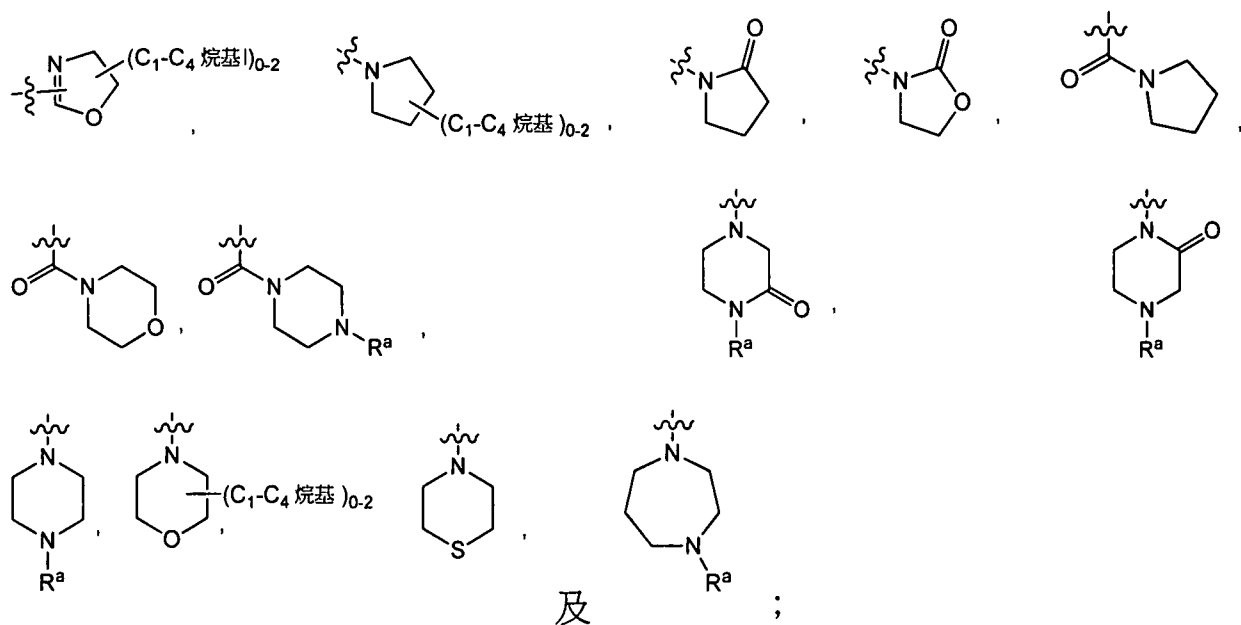
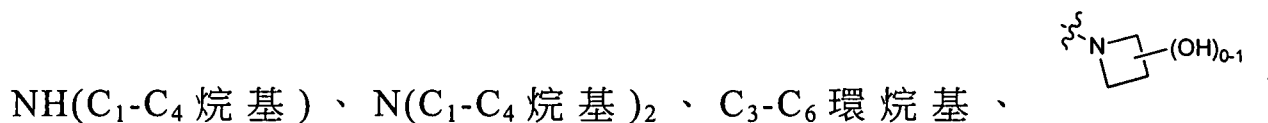
R^{3D}獨立地選自：C₁-C₄烷基及1H-六氫吡啶-4-基；且

每一R^a獨立地選自：H、C₁-C₄烷基、-C(=O)H、-C(=O)(C₁-C₄烷基)及-CO₂(C₁-C₄烷基)。

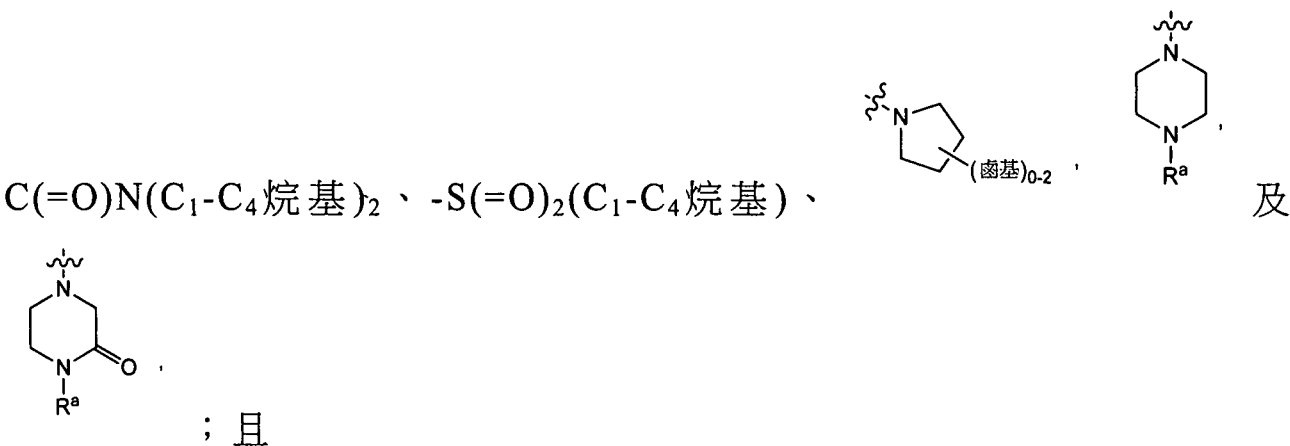
在第七態樣中，本發明包括第一至第六態樣中任一者之範圍內之式(I)或(IA)化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中：



每一R^{3A}獨立地選自：鹵素、CN、-(O)_m-(經0至1個R^{3B}取代之C₁-C₄烷基)、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄鹵烷氧基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄烷基)、-C(=O)N(C₁-C₄烷基)₂、-C(=O)N(C₁-C₄烷基)(CH₂)₂N(C₁-C₄烷基)₂、-CH₂NHC(=O)(C₁-C₄烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₄烷基)、NH₂、

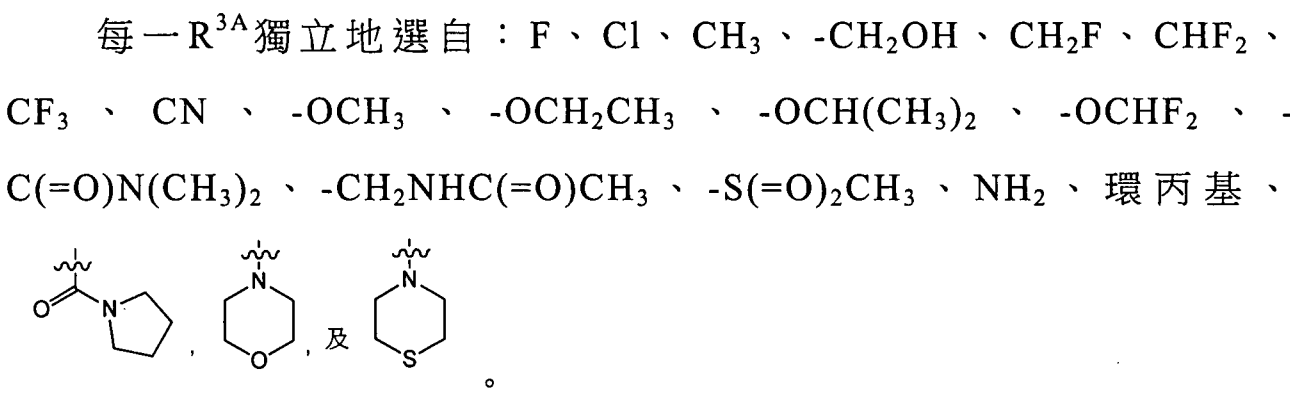


R^{3B} 獨立地選自：OH、 $N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 、 C_1-C_4 烷氧基、-

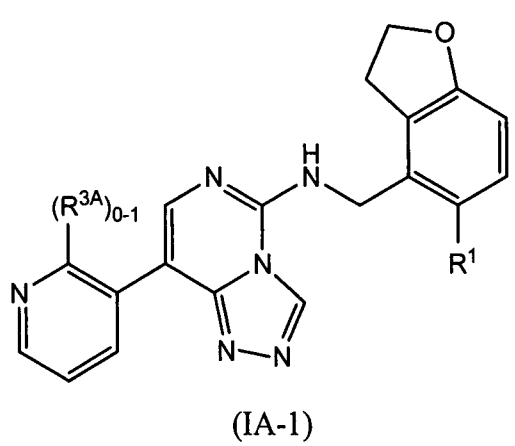


每一 R^a 獨立地選自：H、 C_1-C_4 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4\text{烷基})$ 及 $-CO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 。

在第八態樣中，本發明包括第一至第七態樣中任一者之範圍內之式(I)或(IA)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：



在第九態樣中，本發明提供在上述態樣中任一者之範圍內之式(IA-1)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽；其中：

R^1 獨立地係H或F；且

R^{3A} 獨立地選自：F、 CH_3 、 $-CH_2OH$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 及 $-OCH_3$ 。

在第十態樣中，本發明包括在第一或第二態樣範圍內之式(I)或(IA)化合物或其醫藥上可接受之鹽；其中：

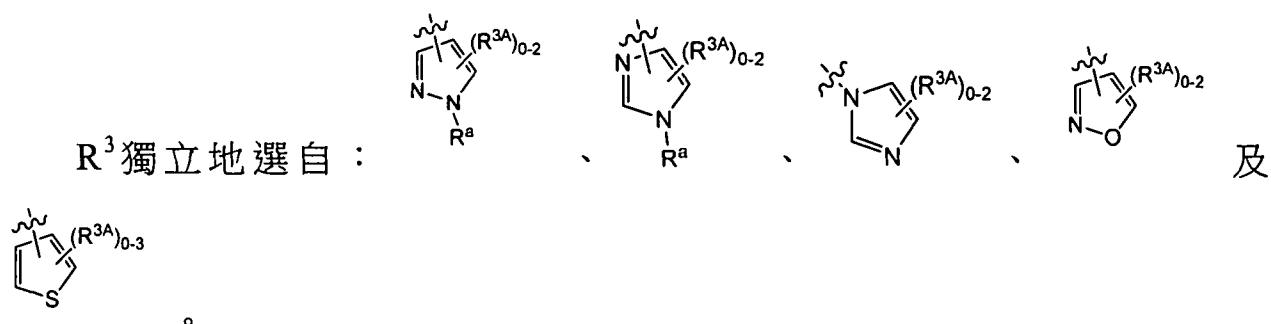
R^1 獨立地係H或F；

R^2 係H；

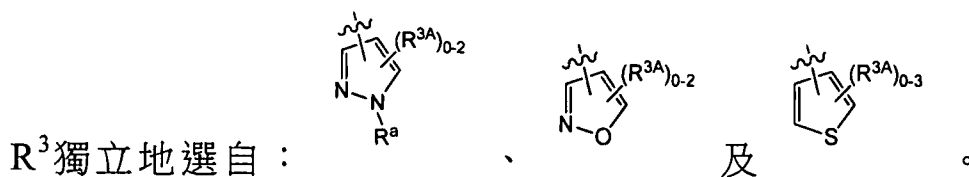
R^3 獨立地係包含碳原子及1至4個選自N、 NR^a 、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之5員雜芳基；其中該雜芳基經0至3個 R^{3A} 取代；且

R^a 獨立地選自：H、經0至1個 R^b 取代之 C_1 - C_4 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 C_3 - C_6 環烷基及苯甲基。

在第十一態樣中，本發明包括在第一、第二及第十態樣中任一者之範圍內之式(I)或(IA)化合物或其醫藥上可接受之鹽；其中：



在另一態樣中，本發明包括在第一、第二及第十態樣中任一者之範圍內之式(I)或(IA)化合物或其醫藥上可接受之鹽；其中：

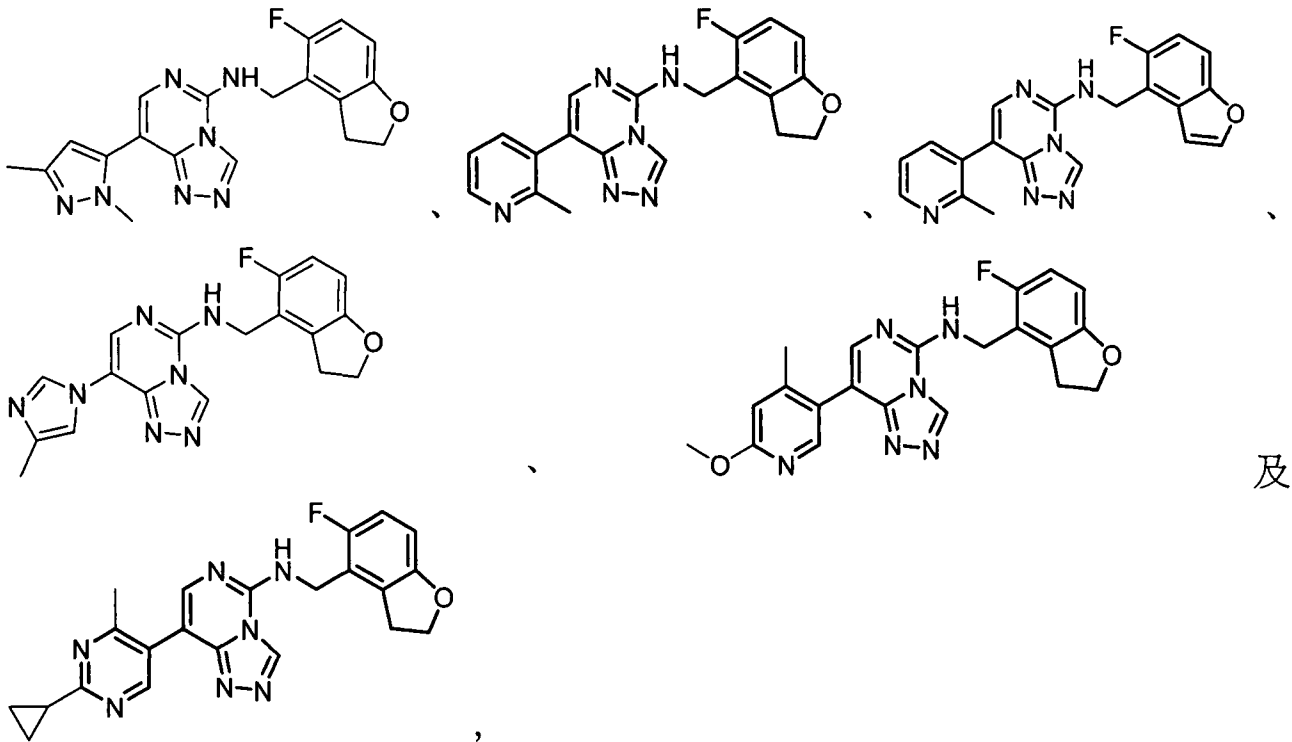


在第十二態樣中，本發明包括在上述態樣中任一者之範圍內之式(I)、(IA)或(IA-1)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係F。

在第十三態樣中，本發明提供選自例示實例之化合物或其醫藥上可接受之鹽，包括實例1至245之所有化合物。

在第十四態樣中，本發明提供選自以下之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供實例1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺。

在另一實施例中，提供實例1之化合物，其中該化合物係8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺。

在另一實施例中，提供實例2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺。

在另一實施例中，提供實例2之化合物，其中該化合物係N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺。

在另一實施例中，提供實例5之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係*N*-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺。

在另一實施例中，提供實例5之化合物，其中該化合物係*N*-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺。

在另一實施例中，提供實例8之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係8-(2-環丙基-4-甲基嘧啶-5-基)-*N*-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺。

在另一實施例中，提供實例8之化合物，其中該化合物係8-(2-環丙基-4-甲基嘧啶-5-基)-*N*-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺。

在另一實施例中，提供實例207之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係*N*-((5-氟苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺。

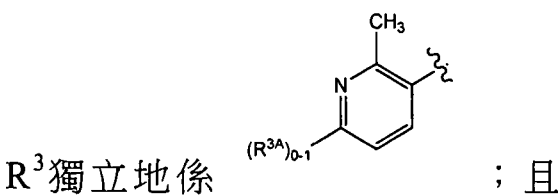
在另一實施例中，提供實例207之化合物，其中該化合物係*N*-((5-氟苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺。

在另一實施例中，提供實例233之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係*N*-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺。

在另一實施例中，提供實例233之化合物，其中該化合物係*N*-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺。

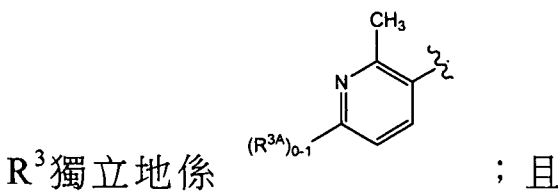
在另一態樣中，本發明提供選自第十三態樣之範圍內之化合物之任一亞集列表之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，提供在第一至第七態樣中任一者之範圍內之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：



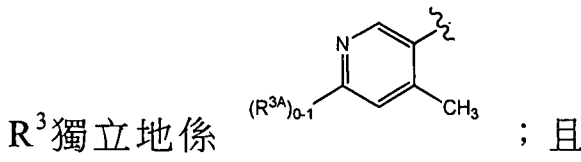
每一 R^{3A} 獨立地選自：C₁-C₄烷基，C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄鹵烷氧基、-CON(C₁-C₄烷基)₂、-S(=O)₂(C₁-C₄烷基)及C₃-C₆環烷基。

在另一實施例中，提供在第一至第七態樣中任一者之範圍內之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：



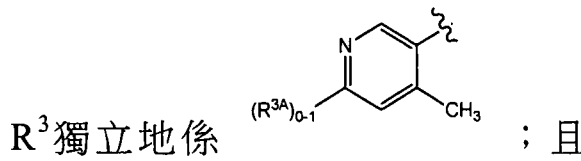
每一 R^{3A} 獨立地選自：CH₃、OCH₃、-CON(CH₃)₂、-S(=O)₂(CH₃)及環丙基。

在另一實施例中，提供在第一至第七態樣中任一者之範圍內之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：



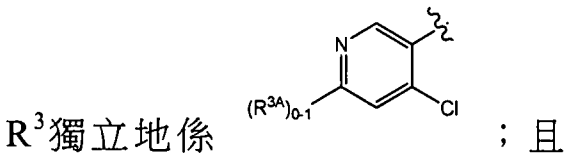
每一 R^{3A} 獨立地選自：C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄鹵烷氧基及-O-C₃-C₆環烷基。

在另一實施例中，提供在第一至第七態樣中任一者之範圍內之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：



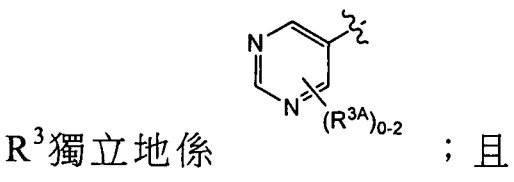
每一 R^{3A} 獨立地選自：OCH₃、OCH₂CH₃、-OCHF₂及-O-環丙基。

在另一實施例中，提供在第一至第七態樣中任一者之範圍內之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：



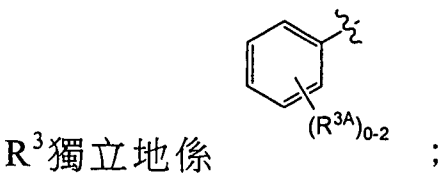
每一 R^{3A} 獨立地選自：C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄鹵烷氧基及-O-C₃-C₆環烷基。

在另一實施例中，提供在第一至第六態樣中任一者之範圍內之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

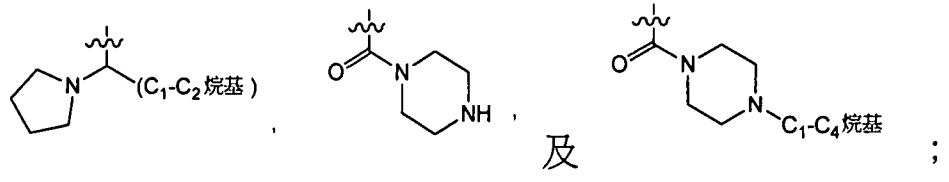


每一 R^{3A} 獨立地選自：鹵素、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄鹵烷氧基、N(C₁-C₄烷基)₂及C₃-C₆環烷基。

在另一實施例中，提供在第一至第六態樣中任一者之範圍內之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：



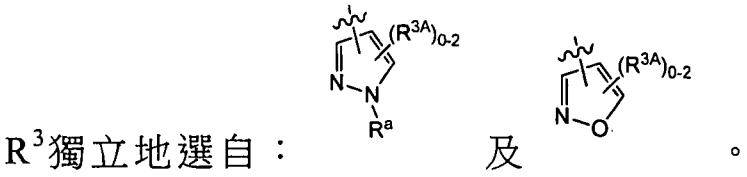
每一 R^{3A} 獨立地選自：鹵素、CN、-(O)_m-(經0至1個 R^{3B} 取代之C₁-C₄烷基)、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄鹵烷氧基、C(=O)NH₂、-S(=O)₂ R^{3c} 、-S(=O)₂NH(經0至1個OH取代之C₁-C₄烷基)、-NHS(=O)₂(C₁-C₄烷基)、



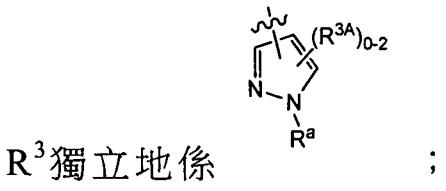
R^{3B} 獨立地選自：OH、NH₂、N(C₁-C₄烷基)₂及-S(=O)₂(C₁-C₄烷基)；且

R^{3c} 獨立地選自： C_1 - C_4 烷基及1H-六氫吡啶-4-基。

在另一態樣中，本發明包括在第一態樣、第二態樣、第十態樣及第十一態樣中任一者之範圍內之式(IA)化合物或其醫藥上可接受之鹽；其中：



在另一態樣中，本發明包括在第一態樣、第二態樣、第十態樣及第十一態樣中任一者之範圍內之式(IA)化合物或其醫藥上可接受之鹽；其中：



每一 R^{3A} 獨立地選自： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 鹵烷基及 C_1 - C_4 鹵烷氧基；

R^a 獨立地選自： H 、經0至1個 R^b 取代之 C_1 - C_4 烷基及 C_3 - C_6 環烷基；且

R^b 獨立地選自： OH 及 C_1 - C_4 烷氧基。

在另一實施例中，本發明化合物之 IC_{50} 值 $\leq 5 \mu M$ (使用本文所揭示之EED Alphascreen結合分析、LC-MS及/或ELISA分析)，較佳地， IC_{50} 值 $\leq 1 \mu M$ ，更佳地， IC_{50} 值 $\leq 0.5 \mu M$ ，甚至更佳地， IC_{50} 值 $\leq 0.1 \mu M$ 。

II. 其他實施例

在另一實施例中，本發明提供包含至少一種本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之組合物。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含至少一種本

發明化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含治療有效量之至少一種本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽及至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

醫藥組合物可用於治療由EED及/或PRC2介導之疾病或病症。

在另一實施例中，本發明提供進一步包含其他治療劑之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明提供製備本發明化合物之製程。

在另一實施例中，本發明提供用於製備本發明化合物之中間體。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物，其係單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他形式之治療劑組合用於療法中。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物，其用於療法中，其係單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他形式之治療劑組合用於治療由EED及/或PRC2介導之疾病或病症。

在另一實施例中，本發明提供治療由EED及/或PRC2介導之疾病或病症之方法，其包含向需要該治療之患者單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他類型治療劑組合投與治療有效量之至少一種本發明化合物。

在另一實施例中，本發明提供治療由EED及/或PRC2介導之疾病或病症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之第一及第二治療劑，其中該第一治療劑係本發明化合物且該第二治療劑係另一類型之治療劑。

在另一實施例中，本發明亦提供本發明化合物之用途，其用於

製造用以單獨或視情況與另一本發明化合物及/或至少一種其他形式之治療劑組合治療由EED及/或PRC2介導之疾病或病症之醫藥。

在另一實施例中，本發明提供用於療法中之本發明化合物及其他治療劑之組合製劑。

在另一實施例中，本發明提供同時或單獨用於療法中之本發明化合物及其他治療劑之組合製劑。

在另一實施例中，本發明提供同時、單獨或依序用於治療由EED及/或PRC2介導之疾病或病症之本發明化合物及其他治療劑之組合製劑。該化合物可作為本文所闡述之醫藥組合物投與。

由EED及/或PRC2介導之疾病或病症之實例包括(但不限於)瀰漫型大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、其他淋巴瘤、白血病、多發性骨髓瘤、間皮瘤、胃癌、惡性橫紋肌樣瘤、肝細胞癌、前列腺癌、乳癌、膽管及膽囊癌、膀胱癌、腦瘤(包括神經母細胞瘤、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤及星細胞瘤)、子宮頸癌、結腸癌、黑色素瘤、子宮內膜癌、食道癌、頭頸癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰臟癌、腎細胞癌、直腸癌、甲狀腺癌、副甲狀腺腫瘤、子宮腫瘤、及軟組織肉瘤(選自橫紋肌肉瘤(RMS)、卡波西氏肉瘤、滑膜肉瘤、骨肉瘤及尤文氏肉瘤)。

在另一實施例中，本發明提供治療由EED及/或PRC2介導之疾病或病症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之第一治療劑視情況以及第二治療劑，其中該第一治療劑係EED抑制劑且該第二治療劑係另一類型之治療劑；其中該疾病或病症係選自瀰漫型大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、其他淋巴瘤、白血病、多發性骨髓瘤、胃癌、惡性橫紋肌樣瘤及肝細胞癌。

在另一實施例中，以組合醫藥組合物或組合方法或組合用途使用之其他治療劑係選自以下治療劑中之一或多者、較佳地一至三者：

其他抗癌劑、免疫調節劑、抗過敏劑、抗噁心劑(或止吐劑)、疼痛緩解劑、細胞保護劑及其組合。

本文闡述本發明之各個(所列舉)實施例。將認識到，在每一實施例中所指定之特徵可與其他指定特徵組合以提供本發明之其他實施例。亦應瞭解，實施例之每一個別要素係自身獨立之實施例。

在上文闡述例示性實施例之過程中可明瞭本發明之其他特徵，給出該等例示性實施例以用於闡釋本發明且並非意欲限制本發明。

III. 定義

除非另有指示，否則前後文所使用之一般術語在本發明之上下文內較佳地具有以下含義，其中任何地方所使用之更一般術語均可彼此獨立地由更特定定義替代或因此定義本發明之更詳細實施例。

除非本文另有說明或上下文另外明顯矛盾，否則本文所闡述之所有方法皆可以任何適宜順序實施。除非另外主張，否則本文所提供之任何及所有實例或例示性語言(例如「例如(such as)」)意欲僅更好地闡釋本發明且不應對本發明之範圍形成限制。

除非本文另外指示或上下文明顯矛盾，否則在本發明上下文(尤其在申請專利範圍之上下文)中使用之術語「一(a、an)」、「該」及類似術語應視為涵蓋單數及複數。

如本文所使用，術語「雜原子」係指氮(N)原子、氧(O)原子或硫(S)原子，具體而言氮或氧。

除非另有指示，否則假定具有未滿足價之任一雜原子具有足以滿足該等價之氫原子。

如本文所用，術語「烷基」係指具有通式 C_nH_{2n+1} 之烴基團。烴基團可為直鏈或具支鏈。例如，術語「 C_1 - C_{10} 烷基」或「 C_1 至 C_{10} 烷基」係指含有1至10個碳原子之單價、直鏈或具支鏈脂肪族基團(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第

三丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、3,3-二甲基丙基、己基、2-甲基戊基、庚基及諸如此類)。

術語「伸烷基」係指二價烷基。例如，術語「C₁-C₆伸烷基」或「C₁至C₆伸烷基」係指含有1至6個碳原子之二價、直鏈或具支鏈脂肪族基團(例如，亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸正丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、伸異丙基(-CH(CH₃)CH₂-)、伸正丁基、伸第二丁基、伸異丁基、伸第三丁基、伸正戊基、伸異戊基、新伸戊基、伸正己基及諸如此類)。

術語「烷氧基」係指與氧連接之烷基，其亦可表示為-O-R或-OR，其中R表示烷基。「C₁-C₆烷氧基」或「C₁至C₆烷氧基」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷氧基。例示性烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如，正丙氧基及異丙氧基)及第三丁氧基。類似地，「烷硫基」或「硫烷基」表示指定數量之碳原子經由硫橋進行附接之如上文所定義之烷基；例如甲基-S-及乙基-S-。

「鹵素」或「鹵基」可為氟、氯、溴或碘(較佳作為取代基之鹵素係氟及氯)。

「鹵烷基」意欲包括具有指定碳原子數且經一或多個鹵素取代之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基團。鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。鹵烷基之實例亦包括意欲包括具有指定碳原子數且經一或多個氟原子取代之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基團之「氟烷基」。

「鹵烷氧基」表示指定數量之碳原子經由氧橋進行附接之如上文所定義之鹵烷基。例如，「C₁-C₆鹵烷氧基」或「C₁至C₆鹵烷氧基」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆鹵烷氧基。鹵烷氧基之實例包括(但不限於)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。類似地，

「鹵烷硫基」或「硫鹵烷基」表示指定數量之碳原子經由硫橋進行附接之如上文所定義之鹵烷基；例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

術語「側氧基」或-C(O)-係指羰基。例如，酮基團、醛基團、或酸基團、酯基團、醯胺基團、內酯基團或內醯胺基團之一部分。

術語「環烷基」係指為完全氫化環之非芳香族碳環，包括單環、二環或多環系統。「C₃-C₈環烷基」或「C₃至C₈環烷基」意欲包括C₃、C₄、C₅、C₆、C₇及C₈環烷基。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基及降莰烷基。

術語「芳基」係指具有單環系統(例如苯基)或稠合環系統(例如萘)之6至10員芳香族碳環部分。典型芳基係苯基。

如本文所使用，術語「苯甲基」係指一個氫原子由苯基代替之甲基。

「雜環烷基」意指如本申請案中所定義之環烷基，前提係所指示環碳中之一或多者由選自-O-、-N=、-NR-、-C(O)-、-S-、-S(O)-及-S(O)₂-之部分代替，其中R係氫、C₁₋₄烷基或氮保護基團(例如，羰基、對甲氧基羰基、第三丁氧基羰基、乙醯基、苯甲醯基、苯基、對甲氧基-苯基、對甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基苯基及諸如此類)。例如，3至8員雜環烷基包括環氧基、吡丙啶基、氮雜環丁基、咪唑啶基、吡唑啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫噻吩基1,1-二氧化物、噁唑啶基、噻唑啶基、吡咯啶基、吡咯啶基-2-酮、嗎啉基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、六氫吡啶酮、吡唑啶基、六氫嘧啶基、1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基、硫嗎啉基、硫基嗎啉基(sulfanomorpholino)、磺醯嗎啉基(sulfonomorpholino)、八氫吡咯并[3,2-b]吡咯基及諸如此類。

術語「部分飽和之雜環」係指部分氫化且可作為單一環、二環(包括稠合環)存在之非芳香族環。除非另有所指，否則該雜環通常係

含有1至3個選自-O-、-N=、-NR-及-S-之雜原子(較佳地1或2個雜原子)之5至10員環。部分飽和之雜環包括諸如以下等基團：二氫呋喃基、二氫噁唑基、二氫吡啶基、咪唑啉基、1H-二氫咪唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-吡喃基、噁嗪基及諸如此類。部分飽和之雜環亦包括其中雜環與芳基或雜芳基環稠合之基團(例如，2,3-二氫苯并呋喃基、二氫吲哚基(或2,3-二氫吲哚基)、2,3-二氫苯并噁吩基、2,3-二氫苯并噁唑基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫吡啶并[3,4-b]吡嗪基及諸如此類)。

術語「部分或完全飽和之雜環」係指部分或完全氫化且可以單環、二環(包括稠合環)或螺旋環形式存在之非芳香族環。除非另有所指，否則雜環通常係含有1至3個獨立選自硫、氧及/或氮之雜原子(較佳為1或2個雜原子)之3至12員環。當使用術語「部分或完全飽和之雜環」時，其意欲包括「雜環烷基」及「部分飽和之雜環」。螺旋環之實例包括2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷基、3-氮雜螺[5.5]十一烷基、3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷基及諸如此類。

術語「雜芳基」係指在5至10員芳香族環系統內含有至少一個雜原子(例如氧、硫、氮或其組合)之芳香族部分(例如，吡咯基、吡啶基、吡嗪基、吲哚基、喹啉基、噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、喹喔啉基、苯并吡喃基、苯并苯硫基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、1H-苯并[d][1,2,3]三唑基及諸如此類)。雜芳香族部分可由單環或稠合環系統組成。典型單雜芳基環係含有1至4個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子的5至6員環，且典型稠合雜芳基環系統係含有1至4個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子的9至10員環系統。稠合雜芳基環系統可由兩個稠合在一起之雜芳基環或與芳基(例如苯基)稠合之雜芳基組成。

當使用術語「雜環」時，其意欲包括「雜環烷基」、「部分或完全飽和之雜環」、「部分飽和之雜環」、「完全飽和之雜環」及「雜芳基」。

術語「抗衡離子」用於表示帶負電物質(例如氯離子、溴離子、氫氧根、乙酸根及硫酸根)或帶正電物質(例如鈉離子(Na^+)、鉀離子(K^+)、銨離子(R_nNH_m^+ ，其中 $n=0$ 至 4 ， $m=0$ 至 4 且 $m+n=4$)及諸如此類)。

在環結構內使用虛環時，此表明該環結構可為飽和的、部分飽和的或不飽和的。

如本文中所提及，術語「經取代」意指至少一個氫原子經非氫基團代替，前提係維持正常化合價且該取代得到穩定化合物。當取代基係酮基(即 $=\text{O}$)時，則原子上之 2 個氫可被替代。酮基取代基不存在於芳族部分上。在提及環系統(例如，碳環或雜環)經羰基或雙鍵取代時，羰基或雙鍵意欲係環之一部分(亦即，在環內)。本文所用之環雙鍵係形成於兩個毗鄰環原子之間的雙鍵(例如， $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 或 $\text{N}=\text{N}$)。

在本發明化合物上存在氮原子(例如，胺)之情形下，可藉由利用氧化劑(例如， $m\text{CPBA}$ 及/或過氧化氫)進行處理而將該等氮原子轉化成 N -氧化物以獲得本發明之其他化合物。因此，所顯示及主張之氮原子均視為涵蓋所顯示氮及其 N -氧化物($\text{N}\rightarrow\text{O}$)衍生物二者。

當任何變量在化合物之任何組成或式中出現一次以上時，其每次出現時之定義均獨立於其在此其他每種情況下出現時之定義。因此，例如，若顯示基團經 0 - 3 個 R 基團取代，則該基團可未經取代或經至多 3 個 R 基團取代，且在每次出現時 R 均獨立地選自 R 之定義。例如，參考第一態樣，在 R^3 定義中將此應用至 0 - 3 R^{3A} ，使得當 R^3 為苯基或 5 至 6 員雜芳基時，該等基團未經取代(未經 R^{3A} 取代)或經 1 個、 2 個或 3 個在每次出現時獨立地選自針對 R^{3A} 所給出之定義之 R^{3A} 基團取代。在 R^{3B}

及 R^{3c} 定義中將此類似地應用至針對0-2 R^c 之定義，且在 R^{3F} 定義中應用至0-1 R^d 。

當鍵結至取代基之鍵顯示為與連接環中兩個原子之鍵交叉時，則該取代基可鍵結至該環之任一原子上。在列示取代基但未指明該取代基中鍵結至具有給定式之化合物的其餘部分上之原子時，則該取代基可經由該取代基中之任一原子來鍵結。

取代基及/或變量之組合僅在該等組合可產生穩定化合物時才容許存在。

熟習此項技術者可能夠瞭解(例如)分子中之酮($-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$)基團可互變異構化為其烯醇形式($-\text{C}=\text{C}-\text{OH}$)。因此，即使當結構僅繪示所有可能互變異構物之一時，本發明意欲涵蓋該所有可能互變異構物。

片語「醫藥上可接受之」指示物質或組合物必須在化學上及/或毒理學上與包含調配物之其他成份及/或用其治療之哺乳動物相容。

除非另有所指，否則術語「本發明化合物(compounds of the present invention或compounds of the present disclosure)」係指式(I)、(IA)或(IA-1)之化合物，以及異構物，例如立體異構物(包括非鏡像異構物、鏡像異構物及外消旋物)、幾何異構物、構型異構物(包括旋轉異構物及阿托異構物(atropisomer))、互變異構物、經同位素標記之化合物(包括氘取代)及固有地形成之部分(例如，多晶型物、溶劑合物及/或水合物)。當存在能夠形成鹽之部分時，則亦包括鹽，具體而言醫藥上可接受之鹽。

彼等熟習此項技術者將認識到，本發明化合物可含有對掌性中心且由此可以不同異構物形式存在。如本文所使用，術語「異構物」係指具有相同分子式但原子之排列及構形有所不同之不同化合物。

「異構物」係一對彼此為非重疊鏡像之立體異構物。鏡像異構物對之1:1混合物為「外消旋」混合物。若適宜，該術語可用於指示外

消旋混合物。當對本發明化合物之立體化學進行命名時，使用習用RS系統對兩個對掌性中心之相對構形及絕對構形已知之單一立體異構物進行命名(例如，(1S,2S))；利用星形對相對構形已知但絕對構形未知之單一立體異構物進行命名(例如，(1R*,2R*))；且相對構形及絕對構形已知之外消旋物(例如，(1RS,2RS)為(1R,2R)及(1S,2S)之外消旋混合物；(1RS,2SR)為(1R,2S)及(1S,2R)之外消旋混合物。「非鏡像異構網」係具有至少兩個不對稱原子但彼此不為鏡像之立體異構物。根據Cahn- Ingold- Prelog R-S系統來指定絕對立體化學。當化合物係純鏡像異構物時，每一對掌性碳之立體化學可指定為*R*或*S*。絕對構型未知之拆分化合物可視其在鈉D線波長下旋轉平面偏振光之方向(右旋或左旋)而指定為(+)或(-)。另一選擇為，可藉由相應鏡像異構物/非鏡像異構物之各別保留時間(經由對掌性HPLC)定義經拆分化合物。

本文所闡述之某些化合物含有一或多個不對稱中心或軸，且可由此產生鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構物形式，該等形式可根據絕對立體化學定義為(*R*)-或(*S*)-。

幾何異構物可在化合物含有雙鍵或給予該分子一定量之結構剛性之某一其他特徵時出現。若化合物含有雙鍵，則取代基可為*E*或*Z*構形。若化合物含有經二取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順式或反式構形。

構型異構物(Conformational isomer或conformer)係可因圍繞一或多個鍵旋轉而有所不同之異構物。旋轉異構物係因僅圍繞單一鍵旋轉而有所不同之構型異構物。

術語「阿托異構物」係指基於由分子中之受限旋轉引起之軸或平面對掌性之結構異構物。

除非另有所指，否則本發明化合物意欲包括所有該等可能之異構物，包括外消旋混合物、光學純形式及中間體混合物。光學活性

(*R*)-異構物及(*S*)-異構物可使用對掌性合成組元或對掌性試劑來製備或使用習用技術來拆分(例如，使用適當溶劑或溶劑混合物在對掌性 SFC 或 HPLC 層析管柱(例如購自 DAICEL 公司之 CHIRALPAK® 及 CHIRALCEL®)上分離以達成良好分離)。

本發明化合物可以光學活性或外消旋形式加以分離。可藉由拆分外消旋形式或藉由自光學活性起始材料合成來製備光學活性形式。用於製備本發明化合物及其中製得之中間體之所有製程皆視為本發明之一部分。在製備鏡像異構物或非鏡像異構物產物時，其可藉由習用方法(例如藉由層析或分段結晶)進行分離。

端視製程條件，以游離(中性)或鹽形式獲得本發明之最終產物。該等最終產物之游離形式及鹽均屬本發明範圍內。若期望，則可將化合物之一種形式轉化成另一形式。可將游離鹼或酸轉化成鹽；可將鹽轉化成游離化合物或另一鹽；可將本發明異構物化合物之混合物分離成個別異構物。

醫藥上可接受之鹽較佳。然而，其他鹽可用於(例如)可能於製備期間採用之分離或純化步驟中，且因此涵蓋在本發明之範圍內。

如本文所用，「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由製備其酸式或鹼式鹽來修飾母體化合物。例如，醫藥上可接受之鹽包括(但不限於)乙酸鹽、抗壞血酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、癸酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、羥乙酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽/羥基丙二酸鹽、苦杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、

十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、苯乙酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、癸二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、胺基磺酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽或昔萘酸鹽形式。

可使用無機酸及有機酸來形成醫藥上可接受之酸加成鹽。可自其衍生鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類，較佳地鹽酸。可自其衍生鹽之有機酸包括(例如)乙酸、丙酸、羥乙酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸及諸如此類。

可使用無機鹼及有機鹼來形成醫藥上可接受之鹼加成鹽。可自其衍生鹽之無機鹼包含(例如)銨鹽及來自週期表第I行至第XII行之金屬。在某些實施例中，鹽係衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅；尤其適宜之鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。可自其衍生鹽之有機鹼包括(例如)一級、二級及三級胺、包括天然經取代胺之經取代胺、環胺、鹼性離子交換樹脂及諸如此類。某些有機胺包括異丙胺、苄星青黴素鹽(benzathine)、膽酸鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、六氫吡嗪及胺丁三醇。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。通常，可藉由在水或有機溶劑、或二者之混合物中使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之適宜鹼或酸進行反應來製備該等鹽；通常，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水性介質較佳。適宜鹽之列表可參見Allen, L.V., Jr.編輯, *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*，第22版，Pharmaceutical Press, London, UK (2012)，其揭示內容以引用方式併入本文中。

含有能夠起氫鍵之供體及/或受體作用之基團的本發明化合物可能夠使用適宜共晶體形成劑來形成共晶體。該等共晶體可藉由已知共晶體形成程序自本發明化合物製得。該等程序包括在結晶條件下在本發明化合物之溶液中與共晶體形成劑一起研磨、加熱、共昇華、共熔融、或接觸並分離藉此形成之共晶體。適宜共晶體形成劑包括彼等闡述於WO 2004/078163中者。因此，本發明進一步提供包含本發明化合物之共晶體。

本文所給出任一式亦欲表示該等化合物之未經標記形式以及經同位素標記形式。經同位素標記之化合物具有由本文所給出式繪示之結果，只是一或多個原子由具有選定原子量或質量數之原子代替。可納入本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本發明包括各種如本文所定義經同位素標記之化合物，例如彼等存在諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C 等放射性同位素者。該等經同位素標記之化合物可用於代謝研究(^{14}C)、反應動力學研究(例如， ^2H 或 ^3H)、檢測或成像技術(例如正電子發射斷層掃描術(PET)或單光子發射電腦斷層掃描術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析)或患者之放射性治療。具體而言， ^{18}F 或經標記化合物對於PET或SPECT研究可尤其合意。經同位素標記之本發明化合物通常可藉由實施在方案中或在下文所述實例及製備中所揭示程序藉由用易於獲得之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

此外，使用較重同位素、尤其氘(即， ^2H 或D)取代可提供某些治療優點，此歸因於較大代謝穩定性，例如活體內半衰期延長或劑量需求降低或治療指數改良。應瞭解，在此上下文中氘被視為本發明化合物之取代基。此一較重同位素(特定而言氘)之濃度可定義為同位素富集係數。如本文所使用，術語「同位素富集係數」意指指定同位素之

同位素豐度與天然豐度之比率。若本發明化合物中之取代基表示為氘，則該化合物每一指定氘原子之同位素富集係數為至少3500(在每一指定氘原子處納入52.5%氘)、至少4000(納入60%氘)、至少4500(納入67.5%氘)、至少5000(納入75%氘)、至少5500(納入82.5%氘)、至少6000(納入90%氘)、至少6333.3(納入95%氘)、至少6466.7(納入97%氘)、至少6600(納入99%氘)或至少6633.3(納入99.5%氘)。

同位素標記之本發明化合物通常可藉由熟習此項技術者所習知之習用技術來製備，或可藉由與本文所述彼等方法類似之方法使用適當同位素標記試劑代替原本採用之非標記試劑來製備。該等化合物具有各種潛在用途，例如，用作測定潛在醫藥化合物結合至靶蛋白或受體之能力之標準及試劑，或用於使在活體內或活體外結合至生物受體之本發明化合物成像。

「穩定化合物」及「穩定結構」意欲表示化合物足夠強健從而可自反應混合物中分離出達到可用純度，且可將其調配成有效治療劑。較佳地，本發明化合物不含N-鹵基、 $S(O)_2H$ 或 $S(O)H$ 基團。

術語「溶劑合物」意指本發明化合物與一或多種溶劑分子(有機或無機)之物理締合。此物理締合包括氫鍵結。在某些情形中，例如，在一或多種溶劑分子納入結晶固體之晶格中時，溶劑合物能夠分離。溶劑合物中之溶劑分子可以規則排列及/或無序排列存在。溶劑合物可包括化學計量或非化學計量量之溶劑分子。「溶劑合物」涵蓋溶液相及可分離溶劑合物。例示性溶劑合物包括(但不限於)水合物、乙醇合物、甲醇合物及異丙醇合物。溶劑化方法在業內已眾所周知。

如本文所用，「多晶型物」係指具有相同化學結構/組成但形成晶體之分子及/或離子具有不同空間排列之結晶形式。可以非晶形固體或結晶固體形式提供本發明化合物。可採用凍乾法以固體形式提供本發明化合物。

「EED」係指基因胚胎外胚層發育之蛋白產物。

「PRC2」係指多梳抑制複合物2。

術語「PRC2介導之疾病或病症」係指由PRC2直接或間接調控之任何疾病或病症。此包括(但不限於)由EED直接或間接調控之任何疾病或病症。

術語「由EED及/或PRC2介導之疾病或病症」係指由EED及/或PRC2直接或間接調控之疾病或病症。

如本文所用，術語「患者」涵蓋所有哺乳動物物種。

如本文所使用，術語「個體」係指動物。通常，該動物係哺乳動物。「個體」亦係指可潛在地得益於利用EED抑制劑之治療之任一人類或非人類生物體。個體亦指(例如)靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥及諸如此類。在某些實施例中，該個體係靈長類動物。在又一些實施例中，該個體係人類。例示性個體包括具有癌症疾病風險因子之任一年齡之人類。

如本文所用，若個體在生物、醫學或生活品質益上受益於治療，則該個體「需要」該治療(較佳地，人類)。

如本文所使用，術語「抑制(inhibit、inhibition、inhibiting)」係指所給病況、症狀或病症或疾病之減少或抑制，或生物活性或過程之基線活性之顯著降低。

如本文所使用，術語「治療(treat、treating或treatment)」任一疾病/病症係指治療哺乳動物、具體而言人類之疾病/病症，且包括：(a)改善疾病/病症(亦即，減緩或遏製或減少疾病/病症或其臨床症狀中之至少一者之發展)；(b)緩解或調節疾病/病症(亦即，在身體上(例如，可辨別症狀之穩定)、在生理學上(例如，身體參數之穩定)或二者上使得疾病/病症消退)；(c)減輕或改善至少一種物理參數(包括彼等由個體無法辨別者)；及/或(d)預防或延遲哺乳動物中疾病或病症之發作或

發展或進展之發生，具體而言，當該哺乳動物易感染疾病或病症但尚未診斷出患有該疾病或病症時)。

如本文所用，「預防」(preventing或prevention)涵蓋預防性治療(亦即，預防及/或風險降低)哺乳動物(具體而言人類)之亞臨床疾病狀態，其旨在降低發生臨床疾病狀態之概率。基於已知與一般人群相比患有臨床疾病狀態之風險有所增加之因子來選擇用於預防性療法之患者。「預防(Prophylaxis)」療法可分為(a)初級預防及(b)二級預防。將初級預防定義為治療尚未呈現臨床疾病狀態之個體，而將二級預防定義為預防相同或類似臨床疾病狀態之二次發生。

如本文所用，「風險降低」或「降低風險」涵蓋降低臨床疾病狀態之發生幾率之療法。因此，初級及二級預防療法係風險降低之實例。

「治療有效量」意欲包括引發個體之生物學或醫學反應之本發明化合物之量，例如，降低或抑制EED及/或PRC2，或改善症狀，減輕病況，減緩或延遲疾病進展，或預防由PRC2介導之疾病或病症。在應用於組合中時，該術語係指活性成份之得到預防性或治療效應之組含量，不管係組合投與、連續投與抑或同時投與。

本文所用縮寫係如下進行定義：「1×」係一次，「2×」係兩次，「3×」係三次，「℃」係攝氏度，「aq」係水性，「Col」係管柱，「eq」係當量(equivalent或equivalents)，「g」係克(gram或grams)，「mg」係毫克(milligram或milligrams)，「L」係公升(liter或liters)，「mL」係毫升(milliliter或milliliters)，「μL」係微升(microliter或microliters)，「N」係正常，「M」係莫耳，「nM」係奈莫耳，「mol」係莫耳(mole或moles)，「mmol」係毫莫耳(millimole或millimoles)，「min」係分鐘(minute或minutes)，「h」係小時(hour或hours)，「rt」係室溫，「RT」係保留時間，「ON」係過

夜，「atm」係氣氛，「psi」係磅/平方英吋，「conc.」係濃縮物，「aq」係水性，「sat」或「sat'd」係飽和，「MW」係分子量，「mw」或「μwave」係微波，「mp」係熔點，「Wt」係重量，「MS」或「Mass Spec」係質譜，「ESI」係電噴射離子化質譜，「HR」係高解析率，「HRMS」係高解析率質譜，「LC-MS」係液相層析質譜，「HPLC」係高壓液相層析，「RP HPLC」係反相HPLC，「TLC」或「tlc」係薄層層析，「NMR」係核磁共振光譜，「nOe」係核奧佛豪瑟效應光譜(nuclear Overhauser effect spectroscopy)，「¹H」係質子，「δ」係德爾塔，「s」係單峰，「d」係二重峰，「t」係三重峰，「q」係四重峰，「m」係多重峰，「br」係寬峰，「Hz」係赫茲(hertz)，「ee」係「鏡像異構物過量」且「α」、「β」、「R」、「S」、「E」及「Z」係熟習此項技術者習知之立體化學名稱。

下文所用之以下縮寫具有相應含義：

Bn	苯甲基
Boc	第三丁氧基羰基
Boc ₂ O	二碳酸二-第三丁基酯
Bu	丁基
Cs ₂ CO ₃	無水碳酸銫
CHCl ₃	氯仿
DAST	二乙基胺基三氟化硫
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并[1,2-a]氮呋
DCM	二氯甲烷
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜

DPPA	二苯基磷醯疊氮化物
EA	乙酸乙酯
Et	乙基
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	六 氟 磷 酸 2-(7- 氮 雜 -1H- 苯 并 三 唑 -1- 基)-1,1,3,3-四 甲 基 脲 鎢
HCl	鹽 酸
<i>i</i> -Bu	異 丁 基
<i>i</i> -Pr	異 丙 基
KOAc	乙 酸 鉀
LiAlH ₄	氫 化 鋰 鋁
LiCl	氯 化 鋰
LiHMDS	雙(三 甲 基 矽 烷 基)醯 胺 鋰
mCPBA	3-氯 過 氧 苯 甲 酸
Me	甲 基
Me ₄ - <i>t</i> -BuXPhos	二-第 三 丁 基(2',4',6'-三 異 丙 基-3,4,5,6-四 甲 基-[1,1'-聯 苯]-2-基)膦
MeCN	乙 腈
MnO ₂	二 氧 化 錳
N ₂	氮
NaBH ₄	硼 氫 化 鈉
NaHCO ₃	碳 酸 氫 鈉
Na ₂ SO ₄	硫 酸 鈉
Ph	苯 基
PPh ₃	三 苯 基 膦

Pd(dppf)Cl_2	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
$\text{Pd(PPh}_3)_4$	四(三苯基膦)鈀(0)
$\text{Ph}_3\text{P=O}$	三苯基氧化膦
$t\text{-Bu}$ 或 Bu^t	第三丁基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
Zn(CN)_2	氰化鋅

IV. 合成

可以熟習有機合成技術者已知之多種方式借鑒本文所提供之方法、反應方案及實例製備本發明化合物。可使用下述方法以及合成有機化學技術已知之合成方法或藉由熟習此項技術者所瞭解之其變化形式來合成本發明化合物。較佳方法包括(但不限於)彼等闡述於下文中者。在適用於所用試劑及材料且適用於所實現轉變之溶劑或溶劑混合物中實施反應。熟習有機合成技術者應瞭解，分子上存在之官能基應與所建議轉變保持一致。有時此將需要進行判斷以修改合成步驟之順序或選擇一種具體製程方案而非另一種以獲得本發明之期望化合物。

起始材料通常可購自商業來源(例如 Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.))或可使用熟習此項技術者所熟知之方法容易地製得(例如，藉由闡述於 Louis F. Fieser 及 Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, 第1至19卷, Wiley, New York (1967至1999版)、Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 第2版, Wiley-VCH Weinheim, Germany (1999)或包括增刊之 Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. 版, Springer-Verlag, Berlin(亦經由 Beilstein 在線數據庫獲得)中之方法製得)。

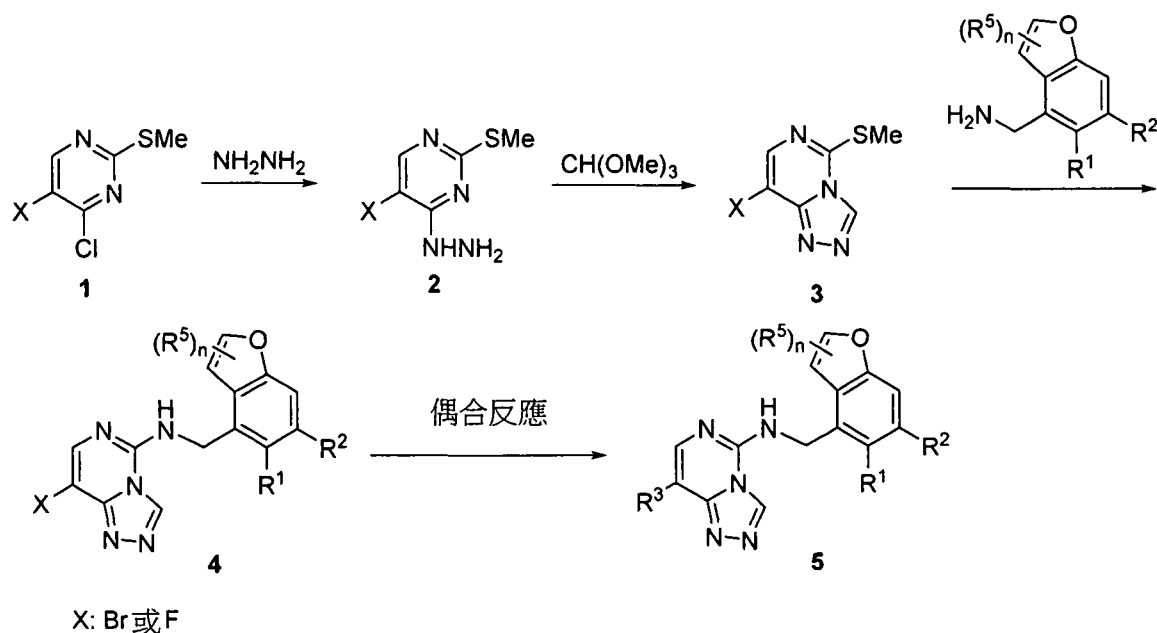
出於闡釋之目的，下文所繪示之反應方案提供合成本發明化合

物以及關鍵中間體之可能途徑。關於個別反應步驟之更詳細闡述可參見下文實例部分。熟習此項技術者應瞭解，可使用其他合成途徑來合成本發明化合物。儘管特定起始材料及試劑在方案中予以繪示並論述於下文中，但可容易地取代其他起始材料及試劑以提供各種衍生物及/或反應條件。另外，藉由下文所述方法製得之許多化合物可根據本揭示內容使用彼等熟習此項技術者熟知之習用化學方法進行進一步改良。

在本發明化合物之製備中，可能必須保護中間體之遠距離官能基。對該保護之需要將端視遠距離官能基之性質及製備方法之條件而變化。對該保護之需要可由熟習此項技術者容易地確定。關於保護基團及其用途之一般闡述，參見Greene, T.W.等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007)。在製備本發明化合物中納入之保護基團(例如三苯甲基保護基團)可作為一種區域異構物顯示但亦可作為區域異構物之混合物存在。

方案1 (下文)闡述產生本發明化合物(包括式(IA)化合物)之可能途徑。可藉由使用實質上光學純的起始材料或藉由分離層析、重結晶或業內習知之其他分離技術製備實質上光學純的式(IA)化合物。為進行更詳細闡述，參見下文實例部分。

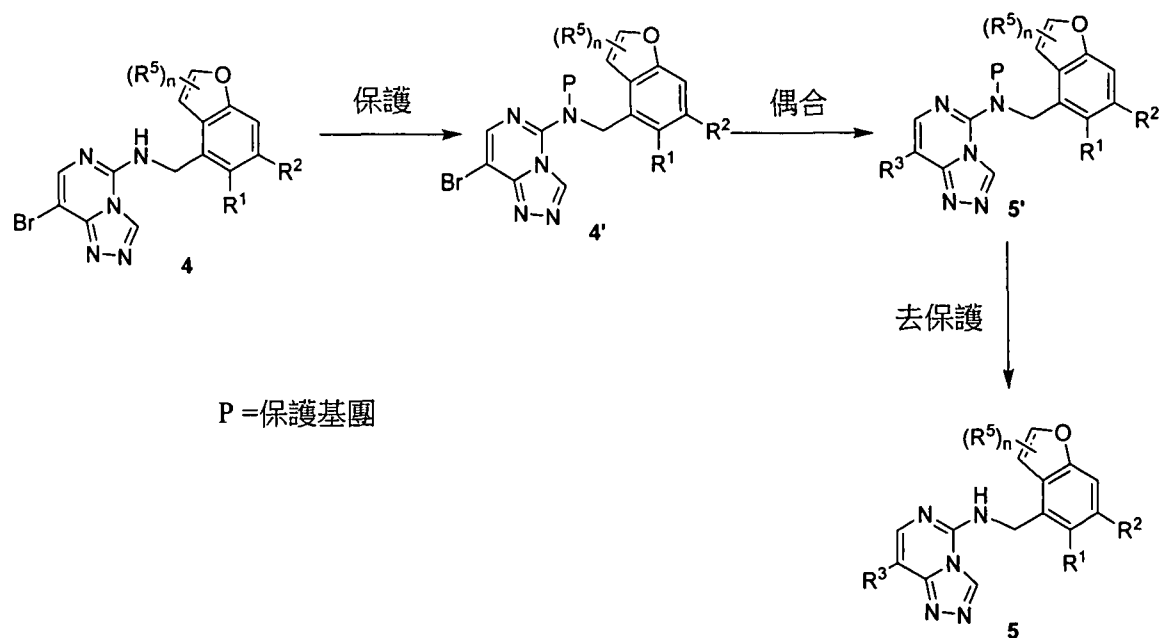
方案1



在方案1下，用肼處理5-氯-取代或5-溴-取代之4-氯-2-(甲硫基)嘧啶1以形成5-氯-取代或5-溴-取代之4-肼基-2-(甲硫基)嘧啶2，在利用原甲酸三甲酯或原甲酸三乙酯處理後將2轉變為環化產物3。隨後，用適當胺處理3以生成4，隨後使4與適當 R^3 試劑(例如，各種硼酸或具有適當 R^3 基團之等效物)發生交叉偶合反應，從而得到產物5。

另一選擇為，在一些情形下，根據方案2中之反應順序製備本發明化合物。首先將化合物4保護為4'且然後進行偶合反應以添加 R^3 基團，從而得到化合物5'。在化合物5'之適當去保護後獲得最終化合物5。對於保護基團及其使用之一般闡述，參見Greene, T.W.等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007)。

方案2



一般方法

除非若另有所述，否則在例示實例中使用以下方法。

經由正相或反相層析來純化中間體及最終產物。除非另外指示，否則使用預先充填之SiO₂筒柱(使用己烷及乙酸乙酯或DCM及MeOH之梯度洗脫)實施正相層析。對於極性高之胺，使用DCM及1M NH₃於MeOH中之梯度。使用C18管柱利用UV 214 nm及254 nm或製備型LC-MS檢測利用溶劑A (具有0.1% TFA之水)及溶劑B (具有0.1% TFA之乙腈)之梯度或利用溶劑A (具有0.05% TFA之水)及溶劑B (具有0.05% TFA之乙腈)之梯度或利用溶劑A (具有0.05% 氨之水)及溶劑B (具有0.05% 氨之乙腈)之梯度進行洗脫實施反相製備型HPLC。

實例之表徵中所採用之LC/MS方法

在與6110 (方法A-D)或6120 (方法E及F)或6130 (方法G)質譜儀耦合之Agilent LC1200系統上實施反相分析型HPLC/MS。

方法A：5%至95%B之線性梯度保持1.2 min，其中於95% B下保持1 min；

在214 nm及254 nm下UV可視化

管柱：SunFire® C18 4.6 × 50 mm 3.5 μm

流速：2 mL/min

溶劑A：0.1%三氟乙酸，99.9%水

溶劑B：0.1%三氟乙酸，99.9%乙腈。

方法B：5%至95%B之線性梯度保持1.5 min，其中於95% B下保持1 min；

在214 nm及254 nm下UV可視化

管柱：XBridge® C18 4.6 × 50 mm 3.5 μm

流速：2 mL/min

溶劑A：具有10mM碳酸氫銨之水

溶劑B：乙腈。

方法C：5%至95% B之線性梯度保持1.2 min，其中在95% B下保持1.3 min，95%至5% B保持0.01 min；

在214 nm及254 nm下UV可視化

管柱：SunFire® C18 4.6 × 50 mm 3.5 μm

流速：2 mL/min

溶劑A：0.1%三氟乙酸，99.9%水

溶劑B：0.1%三氟乙酸，99.9%乙腈。

方法D：5%至95% B之線性梯度保持1.4 min，其中在95% B下保持1.6 min，95%至5% B保持0.01 min；

在214 nm及254 nm下UV可視化

管柱：XBridge® C18 4.6 × 50 mm 3.5 μm

流速：1.8 mL/min

溶劑A：具有10mM碳酸氫銨之水

溶劑B：乙腈。

方法E：5%至95%B之線性梯度保持1.5 min，其中於95% B下保持1 min；

在214 nm及254 nm下UV可視化

管柱：XBridge® C18 4.6 × 50 mm 3.5 μm

流速：2 mL/min

溶劑A：具有10mM碳酸氫銨之水

溶劑B：乙腈。

方法F： 5%至95%B之線性梯度保持1.5 min，其中於95% B下保持1 min；

在214 nm及254 nm及300 nm下UV可視化

管柱：XBridge® C18 4.6 × 30 mm 2.5 μm

流速：1.8 mL/min

溶劑A：具有0.1%氨之水

溶劑B：乙腈。

方法G： 10%至95%B之線性梯度保持2 min，其中於95% B下保持1 min；

在214 nm、254 nm及300 nm下UV可視化

管柱：Sunfire® C18 4.6 × 30 mm 2.5 μm

流速：1.8 mL/min

溶劑A：水

溶劑B：具有0.1%甲酸之MeOH。

實例之表徵中所採用之NMR

利用布魯克傅裡葉轉變光譜儀 (Bruker Fourier transform spectrometer)以如下頻率進行操作獲得¹H NMR光譜：¹H NMR：400 MHz (Bruker)。 ¹³C NMR：100 MHz (Bruker)。光譜數據係以如下格式進行報告：化學位移(多重性，氫之數量)。化學位移係以四甲基矽烷內部標準品之ppm低磁場(δ單位，四甲基矽烷= 0 ppm)指定及/或相對於溶劑峰提及，其在¹H NMR光譜中在2.49 ppm (CD₂H₂SOCD₃)、

3.30 ppm(CD₂HOD)、1.94 (CD₃CN)及7.24 ppm (CDCl₃)下出現，且其在¹³C NMR光譜中在39.7 ppm (CD₃SOCD₃)、49.0 ppm(CD₃OD)及77.0 ppm (CDCl₃)下出現。所有¹³C NMR光譜皆質子去耦合的。

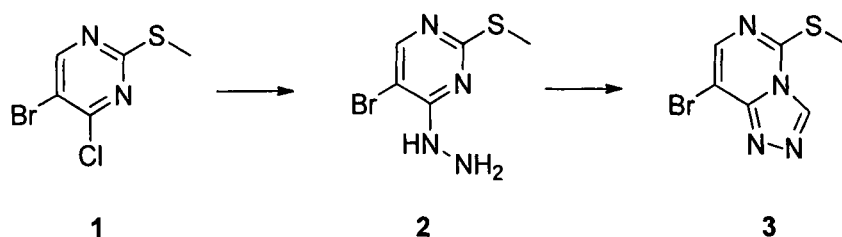
V. 實例

使用本文所揭示之方法來製備、分離及表徵下列實例。以下實例證實本發明之部分範圍且並非意欲限制本發明之範圍。

除非另有說明，否則起始材料通常購自非排除性商業來源，例如TCI Fine Chemicals (Japan)、Shanghai Chemhere有限公司(Shanghai, China)、Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA)、FCH Group (Ukraine)、Aldrich Chemicals 公司 (Milwaukee, Wis.)、Lancaster Synthesis 公司 (Windham, N.H.)、Acros Organics (Fairlawn, N.J.)、Maybridge Chemical有限公司(Cornwall, England)、Tyger Scientific (Princeton, N.J.)、AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England)、Chembridge 公司 (USA)、Matrix Scientific (USA)、Conier Chem & Pharm有限公司(China)、Enamine有限公司(Ukraine)、Combi-Blocks 公司(San Diego, USA)、Oakwood 產物公司(USA)、Apollo Scientific有限公司(UK)、Allichem LLC.(USA)及Ukrorgsyntez有限公司(Latvia)。PharmaBlock R&D有限公司(Nanjing, China)、Accela ChemBio有限公司(Shanghai, China)、Alputon公司(Shanghai, China)、J&K Scientific 有限公司(Beijing, China)。

中間體

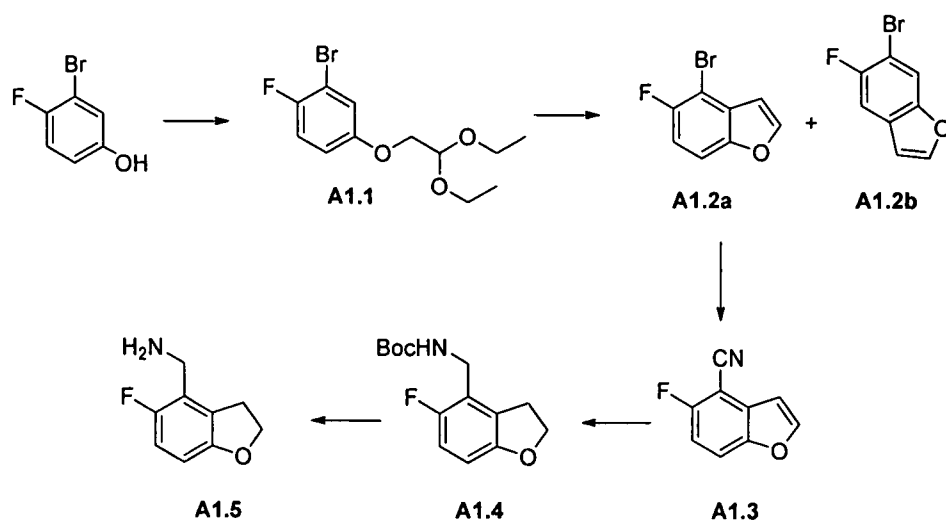
中間體3：8-溴-5-(甲硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶



5-溴-4-胍基-2-(甲硫基)嘧啶(2)：向5-溴-4-氯-2-(甲硫基)嘧啶(1, 49.0 g, 0.205 mol)於乙醇(1000 mL)中之溶液中添加胍(21.5 g, 0.430 mol)。將反應物在rt下攪拌4 h。過濾所得懸浮液,用己烷洗滌並在真空中乾燥,從而得到白色固體狀標題化合物(44.1 g, 92%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.42 (s, 3H), 8.08 (s, 1H)。LC-MS : [M+H]⁺ = 234.9 ; 236.9。

中間體3：將5-溴-4-胍基-2-(甲硫基)嘧啶(2) (40.0 g, 0.17 mol)溶解於200 mL三乙氧基甲烷中。在回流下加熱混合物並攪拌3 h。在減壓下濃縮反應混合物,藉由急驟層析(EA:PE=1:15至1:1)純化殘餘物,從而得到白色固體狀標題化合物(38.3 g, 92%)。¹H-NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 2.82 (s, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.87 (s, 1H)。LC-MS : [M+H]⁺ = 245.0 ; 247.0。

中間體A1：8-溴-*N*-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺



2-溴-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-1-氟苯(A1.1)：向3-溴-4-氟苯酚(500 g, 2.62 mol)及2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(670 g, 3.4 mol)於2.0 L DMF中之溶液中一次性添加K₂CO₃ (1085 g, 7.86 mol)。在110℃下加熱懸浮液並在N₂下攪拌過夜。在冷卻至rt後,用10.0 L H₂O稀釋反應

物，且用EtOAc (2.0 L × 3)萃取。用鹽水將洗滌合併之有機相兩次，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。在矽膠上(EtOAc/己烷=0:100至5:100)純化殘餘物，從而得到黃色油狀標題化合物(810 g, 80%)。¹H-NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.27 (t, 6 H), 3.65 (q, 2 H), 3.78 (q, 2 H), 3.97 (d, 2 H), 4.82 (t, 1 H), 3.97 (d, 2 H), 6.84 (dd, 1 H), 7.04 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H)。

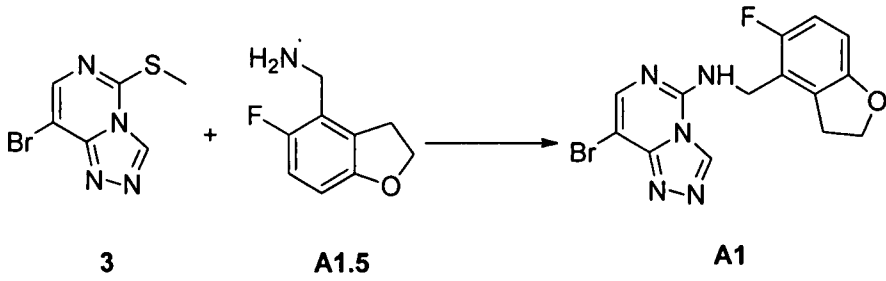
4-溴-5-氟苯并呋喃(A1.2a連同區域異構物A1.2b一起)：在95℃下經30 min向PPA (1324 g, 3.93 mol)於甲苯(2.0 L)中之溶液中添加A1.1 (810 g, 2.62 mol)。將反應混合物在95℃下攪拌2 h。在冷卻至rt後，緩慢添加4.0 L冰水。用PE (2.0 L × 2)萃取混合物，用鹽水(2.0 L × 2)洗滌合併之有機相，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。在矽膠上(EtOAc/PE = 0:100至5:100)純化殘餘物，從而得到A1.2a及A1.2b之混合物(A1-2a : A1-2b = 1:0.7, 310 g, 55%產率)之黃色油狀物。

5-氟苯并呋喃-4-甲腈(A1.3)：在N₂下向A1.2a及A1.2b (310 g, 1.44 mol)及Zn(CN)₂ (253 g, 2.16 mol)於1.0 L DMF中之混合物中添加Pd(PPh₃)₄ (162 g, 0.14 mol)。在100℃下加熱反應混合物並攪拌18 h。在冷卻至rt後，用5.0 L水稀釋混合物，並用EtOAc (1.0 L × 2)萃取。用鹽水(1 L)洗滌合併之有機相，經Na₂SO₄(無水)乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急驟管柱(流動相：EtOAc/PE = 1:70, 30 min, 保留時間=11min, 流速：120 mL/min)純化殘餘物，從而得到白色固體狀標題化合物(92 g, 40%)。¹H-NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.07 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H)。

((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯(A1.4)：向A1.3 (44.5 g, 276.4 mmol)及Boc₂O (90.0 g, 414.6 mmol)於1.0 L MeOH中之溶液中添加Pd/C (5 g, 10 wt%)。用H₂將反應混合物脫氣並在H₂下攪拌過夜。藉助矽藻土過濾混合物，用MeOH (300 mL ×

2)洗滌，在減壓下濃縮濾液。使殘餘物自PE重結晶，從而得到白色固體狀標題化合物(61.0 g, 93%)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (s, 9H), 3.21 (t, 2H), 4.12 (d, 2H), 4.53 (t, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.25 (br s, 1H)。LC-MS: [M- ^tBu+H]⁺ = 212.1。

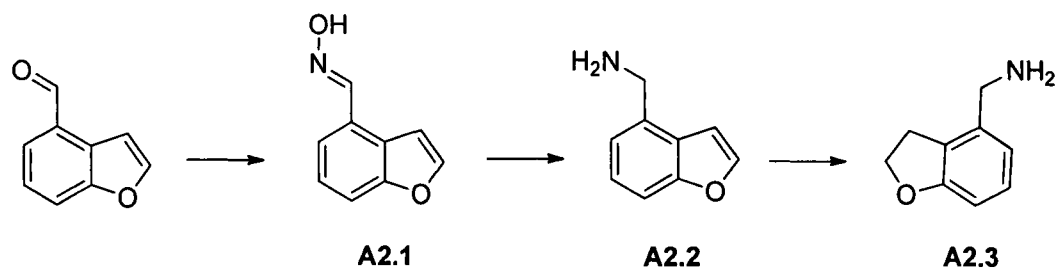
(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲胺(A1.5)：將A1.4 (18.3 g, 68.5 mmol)於50 mL HCl/二噁烷(4 mol/L)中之溶液在rt下攪拌4 h。在減壓下濃縮混合物。用混合物溶劑(MeOH:MeCN = 1:10, 500 mL)稀釋殘餘物，然後添加K₂CO₃ (18.0 g, 342.5 mmol)。在60°C下加熱混合物並攪拌3 h，冷卻至rt，過濾，並在減壓下濃縮。在矽膠上(MeOH:EtOAc = 0:100至1:4)純化粗製產物，從而得到黃色油狀標題化合物(9.2 g, 80%)。¹H-NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ ppm 3.27 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 168.1。



中間體A1：在40°C下加熱A1.5 (1.41 g, 8.2 mmol)及8-溴-5-(甲硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶(3) (1.0 g, 4.1 mmol)之混合物並攪拌16 h。在冷卻至rt後，用EtOAc (35 mL)稀釋混合物。過濾沈澱物並用EtOAc (3 mL × 3)洗滌，在真空中乾燥，從而得到白色固體狀標題化合物(1.0 g, 67%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 3.27 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.66 (d, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.75 (t, 1H), 9.48 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 363.7; 365.7。

中間體A2：8-溴-*N*-((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺

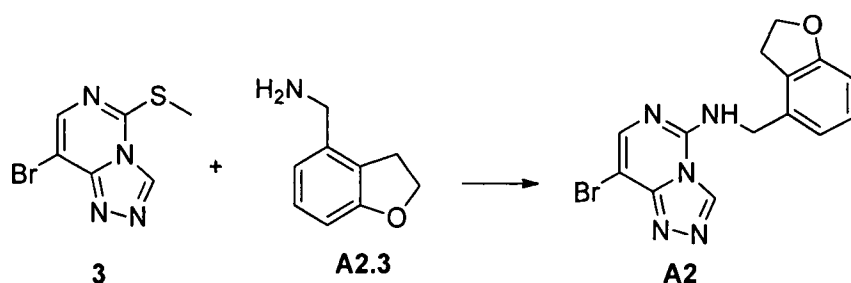
(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲胺A2.3：



(*E*)-苯并呋喃-4-甲醛肟(A2.1)：將苯并呋喃-4-甲醛(5 g, 34.2 mmol)、NH₂OH.HCl (4.72 g, 68.4 mmol)及NaOH (5.47 g, 136.8 mmol)於CH₃OH (75 mL)及水(75 mL)中之混合物加熱至25℃並攪拌3 h。濃縮混合物，用EA (150 mL)稀釋殘餘物，用1N HCl (100 mL × 2)、飽和NaHCO₃ (100 mL × 2)及鹽水(100mL)連續洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，從而得到白色固體狀標題化合物(5 g, 90%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 162.0。

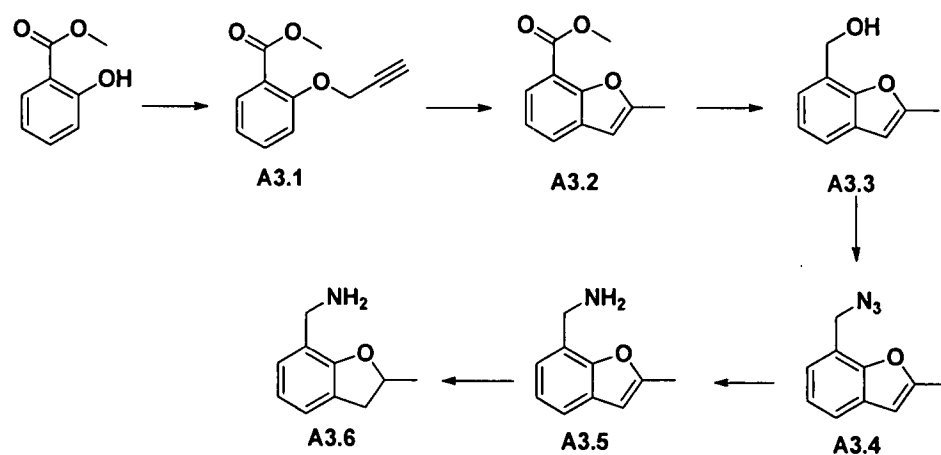
苯并呋喃-4-基甲胺(A2.2)：在H₂氣氛下將A2.1 (5 g, 31 mmol)、NH₄.OH (43 mL)及Raney Ni (2.66 g, 31mmol)於CH₃OH (585 mL)中之混合物在20℃下攪拌16 h。過濾混合物，並濾液濃縮，從而得到油狀標題化合物(4.2 g, 92%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 148.1。

(2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲胺(A2.3)：將A2.2 (2.2 g, 15 mmol)、Pd /C (2 g, wt % : 10%)及CH₃OH(40 mL)之混合物加熱至48℃並在N₂氣氛下攪拌16 h。使混合物冷卻至rt，過濾，並濃縮濾液，從而得到標題化合物(2 g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.20 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.13 (t, 1H)。



中間體**A2**：該標題化合物係藉由與**A1**類似之方法藉由用**A2.3**代替(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲胺(**A1.5**)來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 3.19 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 9.48 (s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 346.0$ 。

中間體 A3：8-溴-N-((2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯甲酸甲酯(A3.1)：向2-羟基苯甲酸甲酯(3.0 g, 19.72 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加3-溴丙-1-炔(6 mL, 19.72 mmol)及K₂CO₃ (8.18 g, 59.2 mmol)。使混合物在20℃下攪置過夜，用DCM稀釋並用水(80 mL × 3)洗滌。用Na₂SO₄乾燥有機層並濃縮。利用急驟層析純化殘餘物，藉由EA/己烷=10%研磨，從而得到標題化合物(3.0 g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.53 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.82

(d, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 190.9$ 。

2-甲基苯并呋喃-7-甲酸甲酯(A3.2)：在200℃下藉由微波將**A3.1** (1.0 g, 5.26 mmol)及氟化銫(1.038 g, 6.84 mmol)於N,N-二乙基苯胺(5 mL, 5.26 mmol)之混合物刺激30 min。在用乙醚稀釋後，藉由傾析去除不溶性物質。在管柱層析上藉由使用己烷及乙酸乙酯之混合溶劑(10:1, v/v)分離粗製產物，從而得到標題化合物(500 mg, 50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.55 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.86 (d, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 191.0$ 。

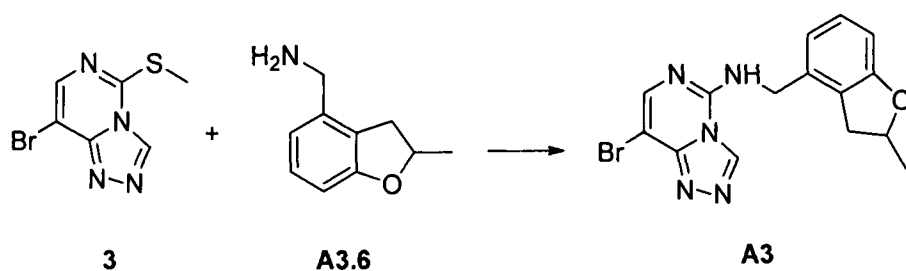
(2-甲基苯并呋喃-7-基)甲醇(A3.3)：向**A3.2** (1.0 g, 5.26 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加LiAlH₄ (10.52 mL, 10.52 mmol)。在0℃下將混合物攪拌1 h並升溫至rt並保持2 h，用1M HCl溶液淬滅並過濾，濃縮，從而得到標題化合物之粗製產物，其將未經進一步純化即用於下一步驟中。

4-(疊氮基甲基)-2-甲基苯并呋喃(A3.4)：向**A3.3** (350 mg, 2.158 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中添加DPPA (683 mg, 2.482 mmol)。使反應混合物冷卻至0℃，並逐滴添加DBU (0.390 mL, 2.59 mmol)。使反應混合物升溫至rt，並在N₂下攪拌過夜。藉由1N HCl將混合物調節至pH=5至6，然後用EtOAc萃取。藉由飽和NaHCO₃中和水相，然後用EtOAc萃取。用NaHCO₃及鹽水連續洗滌合併之有機相，乾燥，並濃縮，藉由管柱層析(於己烷中之5% EtOAc作為洗脫劑)純化殘餘物，從而得到無色液體狀標題化合物(200 mg, 50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.49 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H)。

(2-甲基苯并呋喃-4-基)甲胺(A3.5)：向**A3.4** (50 mg, 0.267 mmol)於THF (5 mL)及水(0.2 mL)中之溶液中添加PPh₃ (140 mg, 0.534

mmol)。將混合物在25℃下攪拌2 h，在減壓下濃縮，利用急驟層析純化殘餘物，從而得到無色油狀標題化合物(30mg, 70%)。(Ph₃P=O及PPh₃出現於50% PE/EA中且胺出現於20% DCM/MeOH中)。LC-MS: [M+H]⁺ = 162.1。

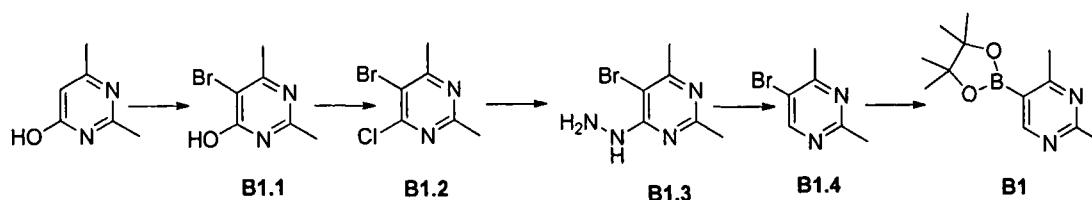
(2-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲胺(A3.6)：向A3.5 (100 mg, 0.372 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(0.1mL, 3.29mmol)及Pd/C (10%) (39.6 mg)。將反應物在50℃下在氫氣氛下攪拌12 h，過濾並濃縮。利用急驟層析(DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，從而得到標題化合物(60 mg, 50%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.41-1.47 (m, 3H), 2.76-2.91 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.93-5.00 (m, 2H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.88(d, 2H), 7.16-7.18 (m, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 164.1。



中間體A3：該標題化合物係藉由與中間體A1類似之方法藉由用A3.6代替(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲胺(A1.5)來製備。¹H NMR (甲醇-d₄) δ：1.40 - 1.47 (m, 3H), 2.75 - 2.90 (m, 1H), 3.35 - 3.44 (m, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.93 - 4.98 (m, 1H), 6.63 - 6.79 (m, 1H), 6.87 - 6.90 (m, 1H), 7.04 - 7.16 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 9.30 (d, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 359.7。

中間體B (用於合成表2中之化合物之可夠得的酮酸或酯)

2,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶(B1)



5-溴-2,6-二甲基嘧啶-4-醇(B1.1)：將溴(153.4 g, 0.96 mol, 1.2當量)逐滴添加至2,6-二甲基嘧啶-4-醇(100 g, 0.8 mol, 1.0當量)於1.0 L氯仿中之溶液中。然後，將混合物在50℃下攪拌過夜。在冷卻至rt後，蒸發過量溶劑並添加500 mL乙酸乙酯，在減壓下再次將其去除。將此製程重複三次。在rt下將黃色固體在100 mL乙酸乙酯中攪拌30 min。在過濾後，用乙酸乙酯(100 mL × 2)洗滌殘餘物，從而得到白色固體狀標題化合物(135 g, 82%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 205.2$ 。

5-溴-4-氯-2,6-二甲基嘧啶(B1.2)：將**B1.1** (134 g, 0.66 mol)於500 mL POCl₃中之混合物在110℃下攪拌18 h。在真空下去除過量POCl₃，將殘餘物倒入1000 g碎冰中。然後，小心添加固體NaHCO₃以將pH調節至8-9。用乙酸乙酯(1.5 L × 3)萃取水層並用鹽水(1.0 L × 2)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮，從而得到白色固體狀標題化合物(71 g, 48%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 223.0$ 。

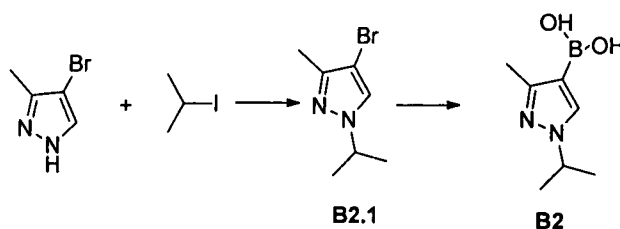
5-溴-4-肼基-2,6-二甲基嘧啶(B1.3)：在0℃下向肼水合物(NH₂NH₂•H₂O, 32 g, 0.64 mol, 98%)於350 mL乙醇中之混合物中逐滴添加**B1.2** (70 g, 0.32 mol)於350 mL甲醇中之溶液。將反應混合物在rt下攪拌16 h。藉由減壓去除溶劑，用500 mL水稀釋殘餘物，用CHCl₃ (500 mL × 3)萃取。用500 mL鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，並濃縮，從而得到黃色固體狀標題化合物(63 g, 91%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 219.0$ 。

5-溴-2,4-二甲基嘧啶(B1.4)：在0℃下向MnO₂ (96 g, 1.1 mol)於1.0 L CHCl₃中之懸浮液中逐滴添加**B1.3** (47 g, 0.22 mol)於1.0 L CHCl₃

中之溶液。將混合物於rt下攪拌2 h。在過濾及濃縮後，在100-200網目矽膠管柱(PE:EA=100:0至50:50)上純化殘餘物，從而得到黃色固體狀標題化合物(30 g, 73%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 189.1$ 。

中間體B1：在90℃下加熱**B1.4** (12 g, 64 mmol)、雙(頻那醇)二硼(22.8 g, 89.6 mmol, 1.4當量)、KOAc (18.8 g, 192 mmol, 3.0當量)及Pd(dppf)Cl₂ (2.34 g, 3.2 mmol)於200 mL無水二噁烷中之混合物並在N₂下攪拌4 h。在減壓下去除溶劑，用300 mL混合溶劑(PE:EA = 4:1)稀釋殘餘物，過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析(PE:EA = 2:1至1:1)純化粗製產物，從而得到黃色油狀標題化合物(10 g, 66%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 235.1$ 。

中間體B2：(1-異丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸

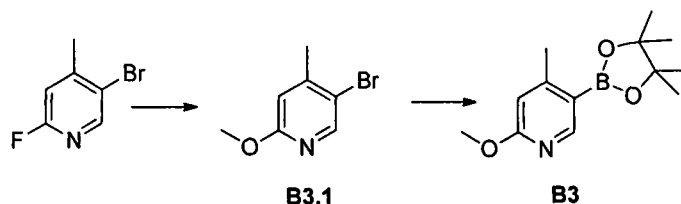


4-溴-1-異丙基-3-甲基-1H-吡唑(B2.1)：將4-溴-3-甲基-1H-吡唑(2 g, 12.5 mmol)、2-碘丙烷(6.37 g, 37.5 mmol)、Cs₂CO₃ (6.25 g, 50 mmol)及乙腈(30 mL)之混合物在90℃下攪拌12 h。用MeOH (15 ml)過濾反應混合物並濃縮濾液。藉由在矽膠上急驟層析(UV214, PE:DMC = 100:1至50:50)純化殘餘物，從而得到澄清油狀標題化合物(700 mg, 56%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 203.1$ 。

中間體B2：在N₂下在-78℃下向**B2.1** (202 mg, 1.0 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加n-BuLi (0.5 mL, 1.2 mmol, 2.4 M於THF中)。將反應物在-78℃下攪拌30 min，且然後在-78℃下攪拌之同時逐滴添加於THF (2 mL)中之硼酸三異丙基酯(564 mg, 3.0 mmol)。將混合物在-78℃下攪拌2 h。用水(3 mL)淬滅混合物，藉由急驟層析(矽膠, UV214,

NH_4HCO_3 \水\MeOH=0.5\100\1)純化水層，從而得到白色固體狀標題化合物(100 mg, 60%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 169.1$ 。

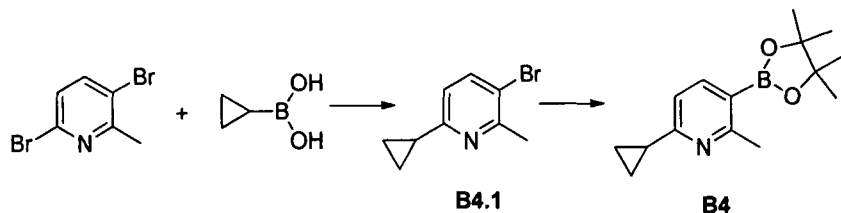
中間體 **B3**：2-甲氧基-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶



5-溴-2-甲氧基-4-甲基吡啶(**B3.1**)：將鈉(4.8 g, 0.2 mol)逐份添加至80 mL CH_3OH 之攪拌溶液中。在添加後，隨後添加純淨的5-溴-2-氟-4-甲基吡啶(7.6 g, 40 mmol)。然後將澄清溶液在rt下攪拌過夜。用水(400 mL)淬滅反應物，用二氯甲烷(300 mL $\times$ 3)萃取。用鹽水洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，從而得到淺黃色固體狀標題化合物(6.95 g, 86%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.31 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 8.15 (s, 1H)。

中間體 **B3**：該標題化合物藉由與中間體 **B1** 類似之方法藉由用 **B3.1** 代替 **B1.4** 來製備。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 250.1$ 。

中間體 **B4**：6-環丙基-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶

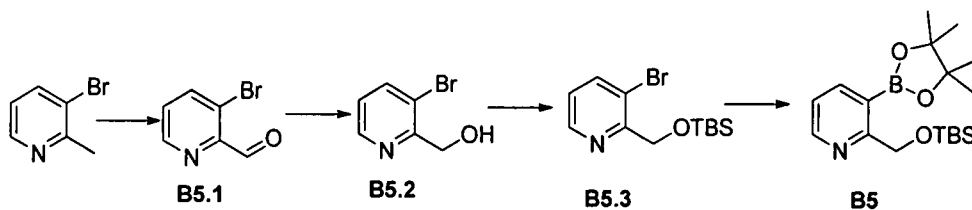


3-溴-6-環丙基-2-甲基吡啶(**B4.1**)：將3,6-二溴-2-甲基吡啶(250 mg, 1 mmol)、環丙基硼酸(86 mg, 1 mmol)、 Cs_2CO_3 (975 mg, 3 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (160 mg, 0.2 mmol)及二噁烷(5 mL)之混合物在120 $^\circ\text{C}$ 及 N_2 下利用微波攪拌30 min。用MeOH (15 mL)過濾混合物，藉由

製備型TLC (矽膠, UV254, PE)純化濾液，從而得到澄清油狀標題化合物(100 mg, 47%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.95 - 0.98 (m, 4H), 1.36 - 1.99 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 7.59 (d, 1H)。

中間體**B4**：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B4.1**代替**B1.4**來製備。LC-MS: [M+H]⁺ = 260.3。

中間體**B5**：2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶



3-溴皮考林醛(**B5.1**)：將3-溴-2-甲基吡啶(5 g, 29mmol)、SeO₂(17.5 mg, 116mmol)於二噁烷(70 mL)中之混合物加熱至120℃並攪拌18 h。濃縮混合物並藉由矽膠(PE:EA = 4:1)純化，從而得到白色固體狀標題化合物(3 g, 55%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 188.1。

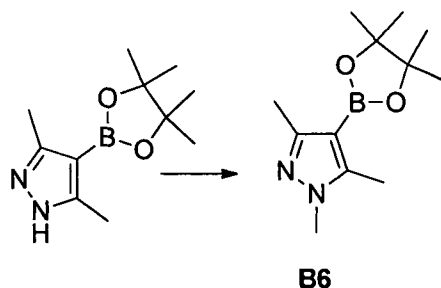
(3-溴吡啶-2-基)甲醇(**B5.2**)：向**B5.1** (1 g, 5.4 mmol)於MeOH (20 mL)及THF (10 mL)中之冷卻至0℃之混合物中逐份添加NaBH₄ (0.82 g, 21.6 mmol)。將混合物於rt下攪拌4 h。濃縮混合物，用水(40 mL)稀釋，用DCM (40 mL × 3)萃取，用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，從而得到白色固體狀標題化合物(1 g, 99%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 190.0。

3-溴-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶(**B5.3**)：將**B5.2** (1 g, 5.4 mmol)、DMAP (0.33 g, 1.08 mmol)、TBSCl (0.97 g, 6.48 mmol)及咪唑(0.48 g, 7 mmol)於DCM (30 mL)中之混合物在rt下攪拌18 h。用DCM (50 mL)稀釋混合物，用水(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，在矽膠上(PE:EA = 100:0至50:50)純化殘

餘物，從而得到無色油狀標題化合物(1.1 g, 68%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 304.0$ 。

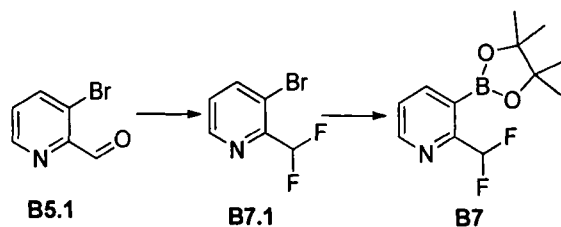
中間體B5：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B5.3**代替**B1.4**來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 350.1$ 。

中間體B6：1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑



將3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(10 g, 45 mmol)、碘甲烷(9.6 g, 67.5 mmol)、 K_2CO_3 (15.5 g, 112.5 mmol)於丙酮(50 mL)中之混合物在60℃下攪拌12 h。過濾反應混合物，用MeOH (35 ml)洗滌，濾液濃縮，從而得到白色固體狀標題化合物(8 g, 75%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 237.2$ 。

中間體B7：2-(二氟甲基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶

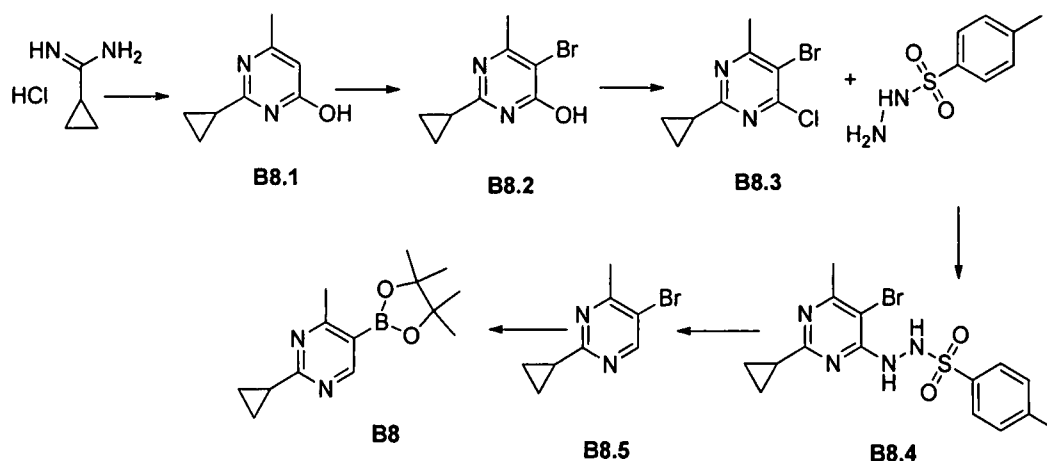


3-溴-2-(二氟甲基)吡啶(B7.1)：在0℃下向3-溴皮考林醛(**B5.1**) (3.0 g, 16.1 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加DAST (5.2g, 32.2 mmol)。在 N_2 下將反應混合物在0℃下攪拌2 h，然後在冰浴下添加 $NaHCO_3$ 溶液。用DCM (60 mL)萃取混合物，乾燥有機層並濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，從而得到灰色固體狀標題化合物(2.5 g,

75%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

中間體B7：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B7.1**代替**B1.4**來製備。粗製產物未經進一步純化用於下一步驟中。

中間體B8：2-環丙基-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶



2-環丙基-6-甲基嘧啶-4-醇(B8.1)：將環丙烷-甲脒鹽酸鹽(2.0 g, 16.7 mmol)、3-側氧基丁酸甲酯(1.9 g, 16.7 mmol)及CH₃ONa (1.8 g, 33.4 mmol)於MeOH (200 mL)中之混合物在rt下攪拌18 h。然後用飽和Na₂SO₃ (50 mL)稀釋混合物，然後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於50 mL水中，將pH調節至4。在冷卻至5℃後，收集固體並在真空中乾燥，從而得到黃色固體狀標題化合物(2.0 g, 98%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: [M+H]⁺ = 151.2。

5-溴-2-環丙基-6-甲基嘧啶-4-醇(B8.2)：在0℃下向**B8.1** (2.0 g, 13.3 mmol)及KOH (744 mg, 13.3 mmol)於H₂O (15 mL)中之混合物中添加Br₂ (0.7 mL)。將反應混合物在rt下攪拌2 h。過濾固體，從而得到白色固體狀標題化合物(1.5 g, 57 %)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: [M+H]⁺ = 231.0。

5-溴-4-氯-2-環丙基-6-甲基嘧啶(B8.3)：在0℃下向**B8.2** (1.5 g, 6.55 mmol)及DMF (1.26 mL, 16.38 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物中

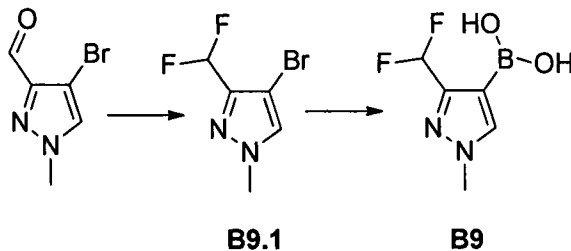
逐滴添加POCl₃ (0.72 mL)於甲苯(5 mL)中之溶液。將反應混合物在rt下攪拌3 h，然後倒入Na₂CO₃ (1M, 30 mL)中，用EA (20 mL× 3)萃取。濃縮合併之有機相，從而得到黃色油狀標題化合物(1.0 g, 62%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: [M+H]⁺ = 248.9。

N'-(5-溴-2-環丙基-6-甲基嘧啶-4-基)-4-甲基苯磺基肼(**B8.4**)：將**B8.3** (1.0 g, 4.06 mmol)、4-甲基苯磺基肼(2.6 g, 13.8 mmol)於CHCl₃ (50 mL)中之混合物在90℃下攪拌16 h。過濾固體並用DCM (5mL)洗滌，從而得到白色固體狀標題化合物(0.60 g, 37.5%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: [M+H]⁺ = 397.0。

5-溴-2-環丙基-4-甲基嘧啶(**B8.5**)：將**B8.4** (600 mg, 1.51 mmol)於Na₂CO₃ (8 mL, 4.53 mmol)中之混合物在90℃下攪拌1 h。用EA (20 mL)稀釋混合物。分離有機相並濃縮，從而得到褐色油狀標題化合物(200 mg, 62%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: [M+H]⁺ = 213.0。

中間體**B8**：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B8.5**代替**B1.4**來製備。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: [M+H]⁺ = 261.2。

中間體**B9**：(3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)硼酸

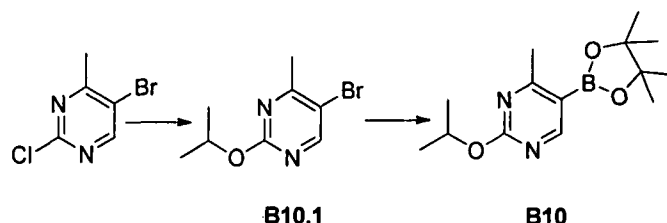


4-溴-3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡啶(**B9.1**)：該標題化合物係藉由與**B7.1**類似之方法藉由用4-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-甲醛代替3-溴皮考林

醛(**B5.1**)來製備。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.91 (s, 3H), 6.66 (t, 1H), 7.43 (s, 1H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213.1$ 。

中間體**B9**：該標題化合物係藉由與中間體**B2**類似之方法藉由用**B9.1**代替4-溴-1-異丙基-3-甲基-1H-吡啶(**B2.1**)來製備。LC-MS： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 177.2$ 。

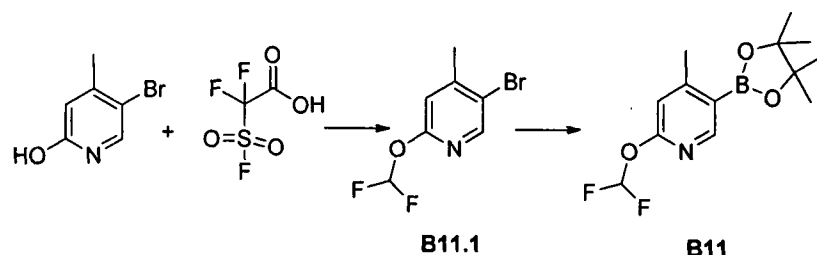
中間體**B10**：2-異丙氧基-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶



5-溴-2-異丙氧基-4-甲基嘧啶(**B10.1**)：向5-溴-2-氯-4-甲基嘧啶(3.0 g, 14.5 mmol)於THF (30 mL)中之溶液中添加NaH (1.74 g, 44 mmol)，將其在rt下攪拌0.5 h。然後添加丙-2-醇(2.6 g, 44 mmol)，將混合物在rt下攪拌3 h。濃縮混合物，用水(20 mL)稀釋殘餘物，用EA (20 × 3 mL)萃取。乾燥有機層並濃縮，純化粗製產物藉由急驟層析(矽膠；EA:PE=1:4)，從而得到灰色固體狀標題化合物(2.8 g, 83%)。LC-MS： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 231.0$ ；232.9。

中間體**B10**：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B10.1**代替**B1.4**來製備。LC-MS： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279.3$ 。

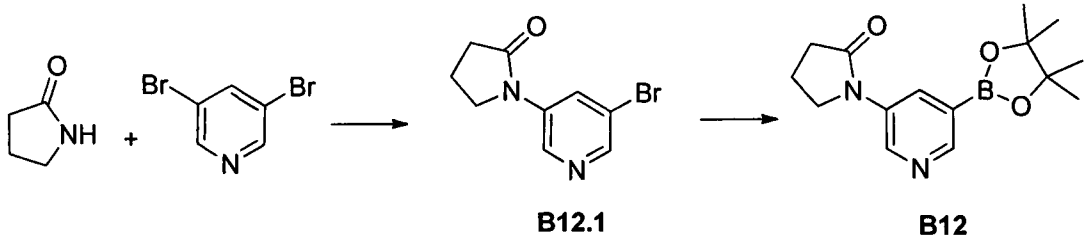
中間體**B11**：2-(二氟甲氧基)-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶



5-溴-2-(二氟甲氧基)-4-甲基吡啶(**B11.1**)：向5-溴-4-甲基吡啶-2-醇(8 g, 42.55 mmol)及2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(9.1 g, 51.06 mmol)於40 mL CH₃CN中之溶液中一次性添加Na₂SO₄ (606 mg, 4.255 mmol)。將懸浮液在rt下攪拌過夜，然後在真空下濃縮，在矽膠上(PE/EtOAc = 0- 9 %)純化殘餘物，從而得到黃色油狀標題化合物(500 mg, 37%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.39 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.51-7.80 (m, 1H), 8.39 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 239.9。

中間體**B11**：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B11.1**代替**B1.4**來製備。LC-MS: [M+H]⁺ = 286.2。

中間體**B12**：1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼 唛-2-基)吡啶-3-基)吡咯啉-2-酮

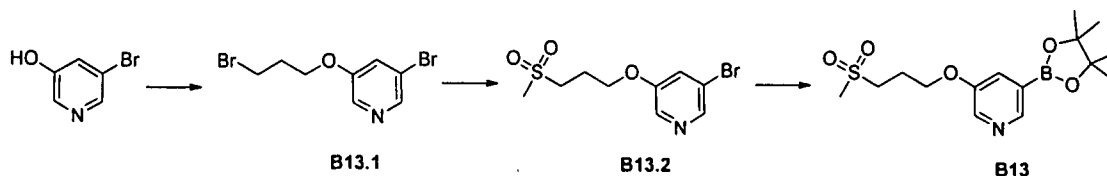


1-(5-溴吡啶-3-基)吡咯啉-2-酮(**B12.1**)：將3,5-二溴吡啶(500 mg, 2.1 mmol)、吡咯啉-2-酮(170 mg, 2.0 mmol)、K₂CO₃ (1.04 g, 7.56 mmol)、CuI (4 mg, 0.021 mmol)、N1,N1,N2,N2-四甲基乙烷-1,2-二胺(3 mg, 0.021 mmol)及二噁烷(10 mL)之混合物在110℃下攪拌12 h。將30 mL H₂O添加至混合物中並用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。用水(25 mL × 3)及鹽水(20 mL × 3)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由急驟層析(矽膠, 40 g, UV254, PE\EA = 100\1至2\1)純化，從而得到灰色固體狀標題化合物(240 mg, 47%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 243.1。

中間體**B12**：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用

B12.1代替**B1.4**來製備。LC-MS： $[M+H]^+ = 206.2$ 。

中間體**B13**：3-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶

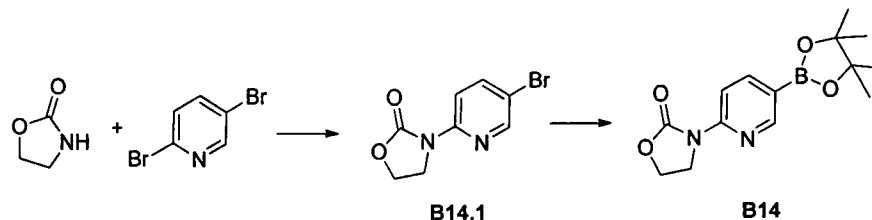


將3-溴-5-(3-溴丙氧基)吡啶(**B13.1**)：之混合物5-溴吡啶-3-醇(500 mg, 2.87 mmol)、1,3-二溴丙烷(870 mg, 4.31 mmol)、NaH (230 mg, 5.74 mmol)及DMF (10 mL)在0℃下攪拌12 h。向混合物中添加水(10 mL)，用EA (10 mL × 3)萃取，用水(25 mL × 3)及鹽水(20 mL × 3)洗滌萃取物，經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由急驟層析(矽膠，40 g, PE/EA = 100/1至2/1)純化，從而得到灰色固體狀標題化合物(300 mg, 36%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 296.0$ 。

3-溴-5-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)吡啶(**B13.2**)：將**B13.1** (300 mg, 1.02 mmol)、NaOSCH₃ (156 mg, 1.53 mmol)及DMSO (2 mL)之混合物在rt下攪拌過夜。將10 mL水添加至混合物中，用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取，用水(25 mL × 3)及鹽水(20 mL × 3)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由急驟層析(矽膠，40 g, UV254, PE\EA = 100\1至2\1)純化，從而得到灰色固體狀標題化合物(120 mg, 40%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 294.0$ 。

中間體**B13**：該標題化合物係藉由與中間體B1類似之方法藉由用**B13.2**代替**B1.4**來製備。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: $[M+H]^+ = 260.1$ 。

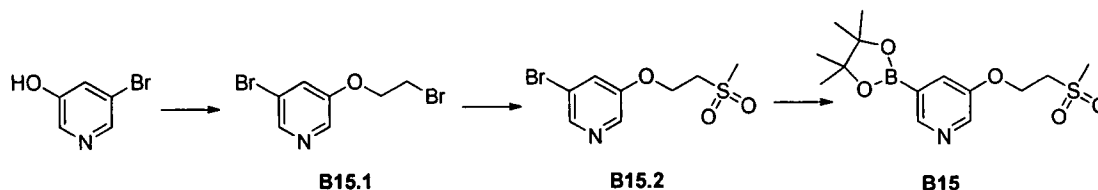
中間體**B14**：3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)噁唑啉-2-酮



3-(5-溴吡啶-2-基)噁唑啉-2-酮(B14.1)：將2,5-二溴吡啶(1.0 g, 4.21 mmol)、吡咯啉-2-酮(1.1 g, 12.7 mmol)、 K_2CO_3 (1.16 g, 8.42 mmol)、CuI (40 mg, 0.21 mmol)、N1,N1,N2,N2-四甲基乙烷-1,2-二胺(50 mg, 0.42 mmol)及二噁烷(10 mL)之混合物在110°C下攪拌12 h。向混合物中添加水(30 mL)，用EA (20 mL $\times$ 3)萃取，用水(25 mL $\times$ 3)及鹽水(20 mL $\times$ 3)洗滌萃取物，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮並藉由急驟層析(矽膠，40 g, UV254, PE\EA = 100\1至2\1)純化，從而得到灰色固體狀標題化合物(380 mg, 37%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 244.9$ 。

中間體B14：該標題化合物係藉由與中間體B1類似之方法藉由用B14.1代替B1.4來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 291.0$ 。

中間體B15：3-(2-(甲基磺醯基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶

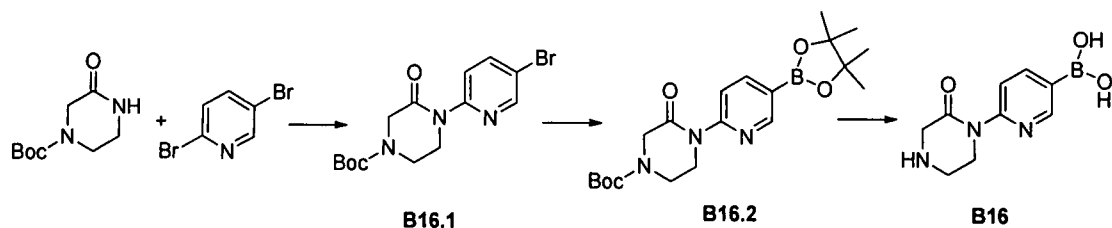


3-溴-5-(2-溴乙氧基)吡啶(B15.1)：將5-溴吡啶-3-醇(500 mg, 2.87 mmol)、1,2-二溴乙烷(810 mg, 4.31 mmol)、 K_2CO_3 (792 mg, 5.74 mmol)及DMF (10 mL)之混合物在rt下攪拌12 h。用10 mL水稀釋混合物，用EA (10 mL $\times$ 3)萃取，用水(25 mL $\times$ 3)及鹽水(20 mL $\times$ 3)洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮並藉由急驟層析(矽膠，40 g, PE/EA = 100/1至2/1)純化，從而得到灰色固體狀標題化合物(200 mg, 20%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 279.9$ 。

3-溴-5-(2-(甲基磺醯基)乙氧基)吡啶(**B15.2**)：將**B15.1** (200 mg, 0.71 mmol)、NaOSCH₃ (126 mg, 1.07 mmol)及DMSO (2 mL)之混合物在rt下攪拌過夜。向混合物中添加水(10 mL)，用EA (10 mL × 3)萃取，用水(25 mL × 3)及鹽水(20 mL × 3)洗滌萃取物，經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由急驟層析(矽膠, 40 g, PE/EA = 100/1至2/1)純化，從而得到灰色固體狀標題化合物(150 mg, 61%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 280.0。

中間體**B15**：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B15.2**代替**B1.4**來製備。LC-MS: [M+H]⁺ = 328.2。

中間體**B16**：6-(2-側氧基六氫吡嗪-1-基)吡啶-3-基硼酸

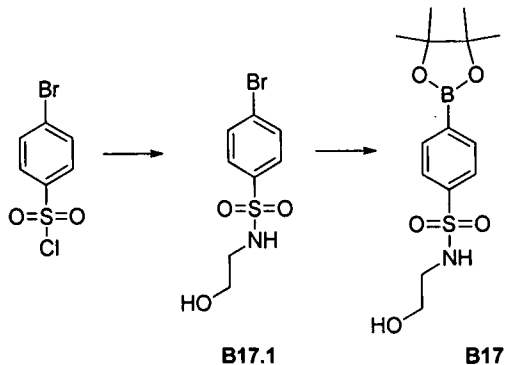


4-(5-溴吡啶-2-基)-3-側氧基六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**B16.1**)：將2,5-二溴吡啶(1.0 g, 4.21 mmol)、吡咯啶-2-酮(2.54 g, 12.7 mmol)、K₂CO₃ (1.16 g, 8.42 mmol)、CuI (40 mg, 0.21 mmol)、N1,N1,N2,N2-四甲基乙烷-1,2-二胺(92 mg, 0.63 mmol)及二噁烷(10 mL)之混合物在110°C下攪拌12 h。向混合物中添加水(30 mL)，用EA(20 mL × 3)萃取，用水(25 mL × 3)及鹽水(20 mL × 3)洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由急驟層析(矽膠, 40 g, PE/EA = 100/1至2/1)純化，從而得到灰色固體狀標題化合物(750 mg, 50%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 356.1。

3-側氧基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(**B16.2**)：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B16.1**代替**B1.4**來製備。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: [M+H]⁺ = 404.0。

中間體B16：將**B16.2** (100 mg, 0.31 mmol)於HCl /二噁烷(0.6 mL)中之混合物在rt下攪拌2 h。向混合物中添加水(30 mL)，用EA (20 mL × 3)萃取，用水(25 mL × 3)及鹽水(20 mL × 3)洗滌萃取物，經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由製備型HPLC純化，從而得到灰色固體狀標題化合物(50 mg, 40%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 222.2。

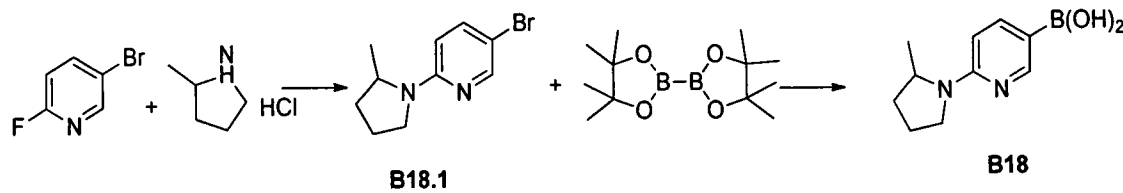
中間體B17：*N*-(2-羥基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯磺醯胺



4-溴-N-(2-羥基乙基)苯磺醯胺(B17.1)：在0℃下向4-溴苯-1-磺醯氯(2.0 g, 7.9 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加2-氨基乙醇(4.8 g, 79 mmol)及DIPEA (2.0 g, 15.8 mmol)，然後將反應混合物在rt下攪拌過夜。藉由過濾收集沈澱物，用EtOH (10 mL × 2)洗滌，在真空中乾燥，從而得到白色固體狀標題化合物(1.8 g, 產率90%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 281.9。

中間體B17：該標題化合物係藉由與中間體B1類似之方法藉由用B17.1代替B1.4來製備。LC-MS: [M+H]⁺ = 328.0。

中間體B18：6-(2-甲基吡咯啶-1-基)吡啶-3-基硼酸

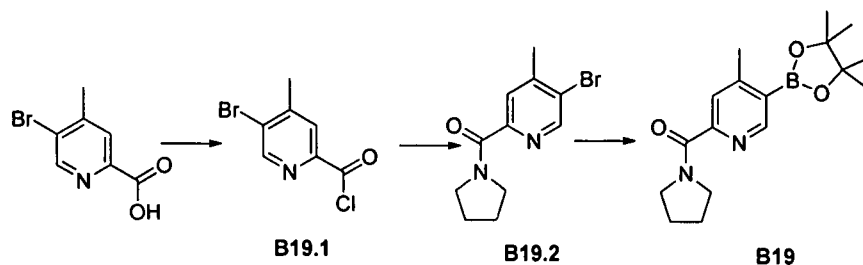


5-溴-2-(2-甲基吡咯啶-1-基)吡啶(B18.1)：向5-溴-2-氟吡啶(5.71

mmol, 1 g)於H₂O (3 mL)中之溶液中添加2-甲基吡咯啶鹽酸鹽(8.57 mmol, 0.73 g)及K₂CO₃(11.43 mmol, 1.58 g)，並將混合物在115℃下攪拌3 h。濃縮混合物並藉由急驟層析(反相, C-18, 10 mmol NH₄HCO₃:CH₃OH=0-80%, UV254及UV214)純化, 從而得到黃色油狀標題化合物(900mg, 65%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 241.1。

中間體B18：向**B18.1** (0.622 mmol, 150 mg)、雙(頻那醇)二硼(158 mg, 0.622 mmol)及KOAc (1.24 mmol, 121 mg)於二噁烷(6 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (0.062 mmol, 45.5 mg)。在N₂下將反應混合物在90℃下加熱2 h。在冷卻至rt後, 過濾混合物, 且濾液未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: [M+H]⁺ = 207.2。

中間體B19：(4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)(吡咯啶-1-基)甲酮



5-溴-4-甲基皮考林鹽氯(B19.1)：將5-溴-4-甲基皮考林酸(5.6 mmol, 1.2g)及10 mL亞硫鹽氯之混合物在90℃下攪拌2 h。在冷卻至rt後, 濃縮混合物, 從而得到黃色固體狀標題化合物(1g, 77%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 236.1。

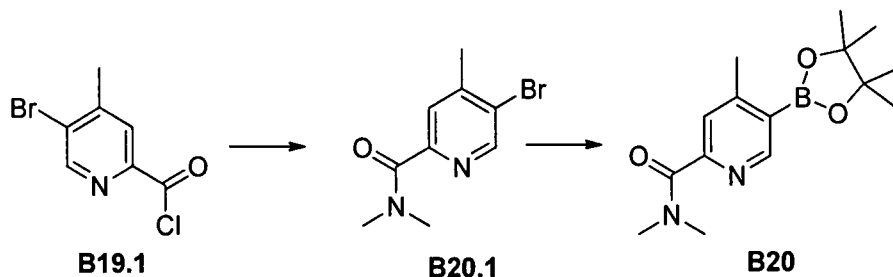
(5-溴-4-甲基吡啶-2-基)(吡咯啶-1-基)甲酮(B19.2)：在0℃下向吡咯啶(3.21 mmol, 228 mg)於10 mL DCM中之溶液中添加DIPEA (6.42 mmol, 829 mg)。在0℃下攪拌10 min後, 向混合物中逐滴添加**B19.1** (2.14 mmol, 500 mg), 在0℃下攪拌20 min, 然後使其升溫至rt, 並再攪拌2 h, 濃縮並藉由急驟層析(矽膠, PE:EA = 0-40%, UV254及

UV280 nm)純化，從而得到黃色固體狀標題化合物(560 mg, 97%)。

LC-MS: $[M+H]^+ = 269.1$ 。

中間體B19：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B19.2**代替**B1.4**來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 317.3$ 。

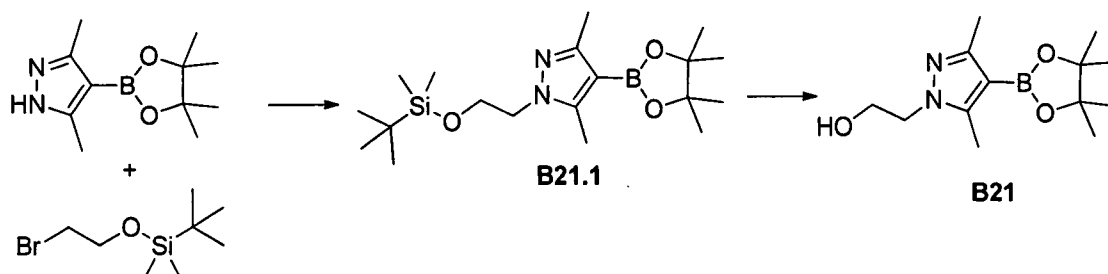
中間體B20：4-三甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)皮考林醯胺



5-溴-N,N,4-三甲基皮考林醯胺(B20.1)：在0℃下向二甲基胺鹽酸鹽(3.21 mmol, 262 mg)於10 mL DCM中之溶液中添加DIPEA(6.424mmol, 829 mg)。將混合物在0℃下攪拌10 min，逐滴添加**B19.1**(2.141mmol, 500 mg)。將混合物在0℃下攪拌20 min，然後升溫至rt並保持2 h，濃縮並藉由急驟層析(矽膠，PE：EA=0-50%，UV254及UV280 nm)純化，從而得到黃色固體狀標題化合物(560 mg, 97%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 243.1$ 。

中間體B20：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B20.1**代替**B1.4**來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 291.2$ 。

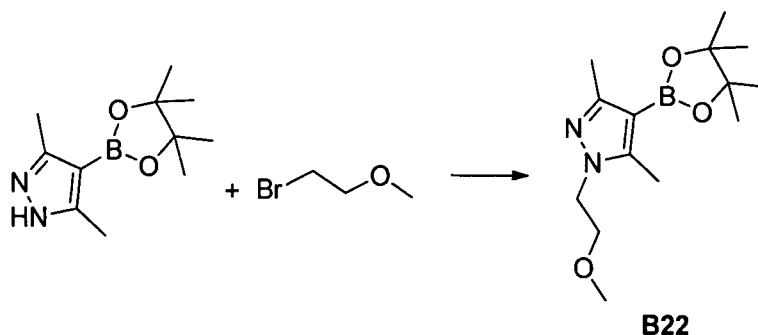
中間體B21：2-(3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇



1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(**B21.1**)：向3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(300 mg, 1.35 mmol)於CH₃CN (5 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃ (800mg, 2.702 mmol)及(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(50 mg, 1.892 mmol)。將混合物在90℃下攪拌過夜，濃縮並藉由急驟層析(矽膠，PE：EA = 0-15%，UV254 及UV280)純化，從而得到黃色油狀標題化合物(300 mg, 77%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 381.7。

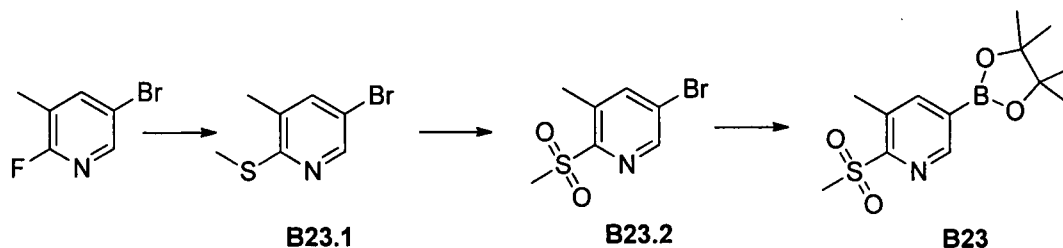
中間體**B21**：向**B21.1** (300 mg, 0.79 mmol)於THF (6 mL)中之溶液中添加TBAF (412 mg, 1.58 mmol)。將混合物在30℃下攪拌3 h，在減壓下濃縮，從而得到黃色油狀標題化合物(100 mg, 48%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 267。

中間體**B22**：1-(2-甲氧基乙基)-3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑



向3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(0.68 mmol, 150 mg)於CH₃CN(5mL)中之溶液中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(0.95 mmol, 130.5mg)。將混合物在90℃下攪拌6 h，在減壓下濃縮，藉由急驟層析(矽膠，PE：EA=0-20%，UV254及UV280 nm)純化，從而得到黃色固體狀標題化合物(100 mg, 52%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 281.5。

中間體**B23**：3-甲基-2-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶

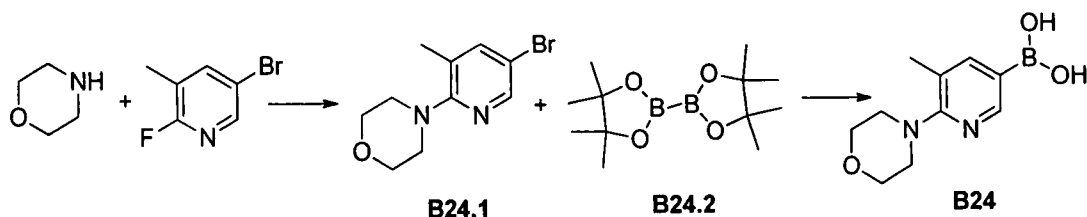


5-溴-3-甲基-2-(甲硫基)吡啶(**B23.1**)：在0℃下在N₂下將5-溴-2-氟-3-甲基吡啶(1 g, 5.26 mmol)、CH₃SNa (479 mg, 6.84 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物攪拌3.5 h。用50 mL水稀釋混合物，用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取。用50 mL水及50 mL鹽水連續洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮，從而得到白色固體狀標題化合物(1.1 g, 95%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 218。

5-溴-3-甲基-2-(甲基磺醯基)吡啶(**B23.2**)：在0℃下向**B23.1** (1.1 g, 5 mmol)於DCM (11 mL)中之混合物中添加m-CPBA (2.58 g, 15 mmol)。將混合物在rt下攪拌過夜，然後藉由2 mol/L NaOH水溶液(50 mL)淬滅，用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。用50 mL H₂O及50 mL鹽水連續洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮，從而得到白色固體狀標題化合物(1.2 g, 96%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 249.9。

中間體**B23**：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B23.2**代替**B1.4**來製備。LC-MS: [M+H]⁺ = 216.1 (相應硼酸之ms⁺)。

中間體**B24**：(5-甲基-6-嗎啉基吡啶-3-基)硼酸

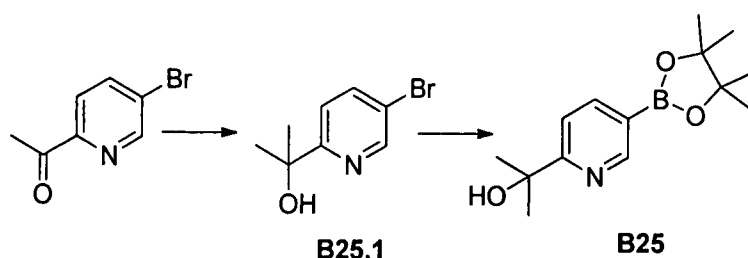


4-(5-溴-3-甲基吡啶-2-基)嗎啉(**B24.1**)：將5-溴-2-氟-3-甲基吡啶

(2.5 g, 13.2 mmol)、嗎啉(3.4 g, 39.6 mmol)、 K_2CO_3 (5.5 g, 39.6 mmol) 於40 mL DMSO中之混合物加熱至120℃並攪拌16 h。使混合物冷卻至rt。添加200 mL水，用乙酸乙酯(150 mL × 3)萃取。用150 mL水及150 mL鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，從而得到白色固體狀標題化合物(1.8 g, 53%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 257.0$ 。

中間體B24：該標題化合物係藉由與中間體**B18**類似之方法藉由用**B24.1**代替**B18.1**來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 223.3$ 。

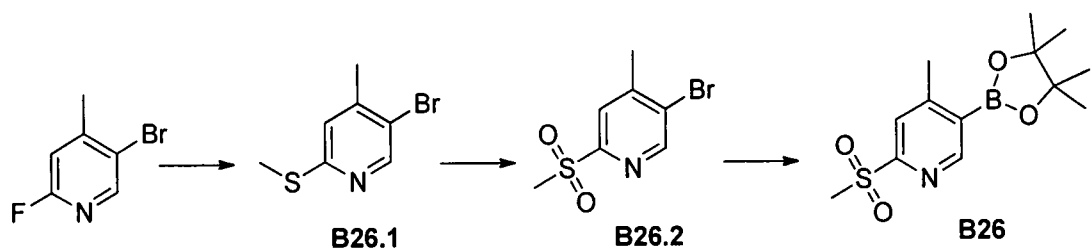
中間體B25：2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)丙-2-醇



2-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-醇(B25.1)：在-15℃及 N_2 氣氛下向1-(5-溴吡啶-2-基)乙酮(400 mg, 2 mmol)於8 mL THF中之混合物中添加6 mL CH_3MgBr (1 mol/L)。將混合物在25℃下攪拌5 h，用飽和 NH_4Cl (30 mL)淬滅並攪拌1 h，用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。用50 mL水及50 mL鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮。在矽膠上(PE/EA=10:1)純化殘餘物，從而得到無色油狀標題化合物(180 mg, 42%)。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.54 (s, 6H), 7.31 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H)。

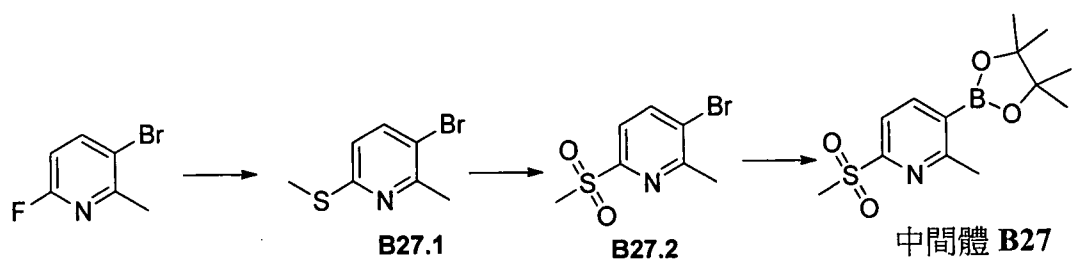
中間體B25：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B25.1**代替**B1.4**來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 264.2$ 。

中間體B26：4-甲基-2-(甲基磺醯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶



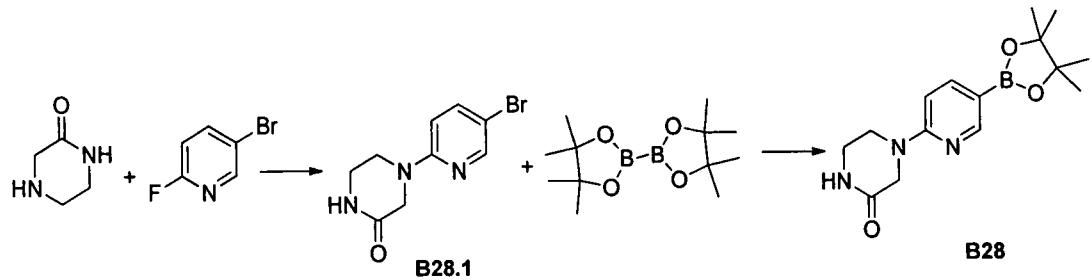
該標題化合物係藉由與中間體 **B23** 類似之方法藉由用 5-溴-2-氟-4-甲基吡啶代替 5-溴-2-氟-3-甲基吡啶來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 298.1$ 。

中間體 **B27**：2-甲基-6-(甲基磺醯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶



該標題化合物係藉由與中間體 **B23** 類似之方法藉由用 3-溴-6-氟-2-甲基吡啶代替 5-溴-2-氟-3-甲基吡啶來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 298.1$ 。

中間體 **B28**：4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪-2-酮

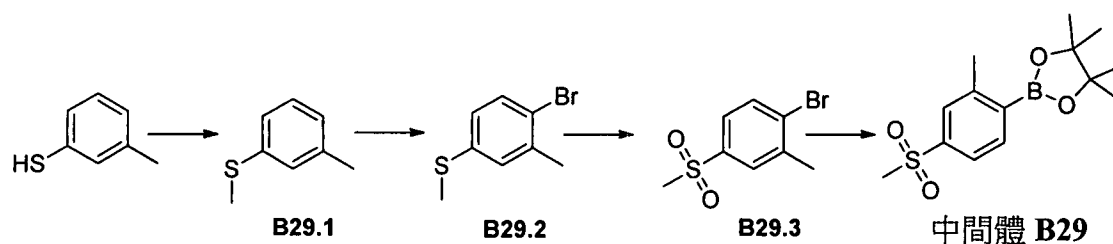


4-(5-溴吡啶-2-基)六氫吡嗪-2-酮(**B28.1**)：在 120℃ 下加熱 5-溴-2-氟吡啶 (1 g, 5.68 mmol)、六氫吡嗪-2-酮 (1.7 g, 17 mmol)、 K_2CO_3 (2.35 g, 17 mmol) 於 20 mL DMSO 中之混合物並攪拌 16 h。使混合物冷

卻至rt，添加80 mL水，用乙酸乙酯(60 mL × 3)萃取，用100 mL水及100 mL鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮，在矽膠上(DCM/MeOH=10:1)純化殘餘物，從而得到白色固體狀標題化合物(250 mg, 17%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 255.9。

中間體B28：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B28.1**代替**B1.4**來製備。LC-MS: [M+H]⁺ = 304.3。

中間體B29：4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基)-1,3,2-二氧硼啉



甲基(間甲苯基)硫烷(B29.1)：在0℃下向3-甲基苯硫醇(2 g, 16 mmol)於20 mL DMF中之混合物中添加NaH (0.96 g, 24 mmol)。將混合物在25℃下攪拌30 min。在冷卻至0℃後，逐滴添加CH₃I (22.7 g, 160 mmol)。將混合物在rt下攪拌2 h，用100 mL水稀釋，用乙酸乙酯(60 mL × 3)萃取。用鹽水(50 mL × 1)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮。藉由矽膠(用PE/EA=100:0洗脫)純化殘餘物，從而得到無色油狀標題化合物(1.3 g, 59%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

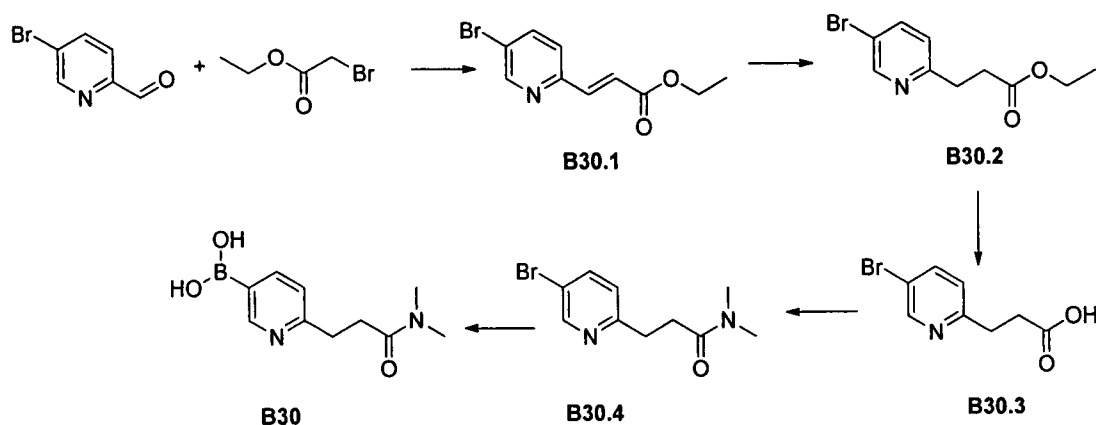
(4-溴-3-甲基苯基)(甲基)硫烷(B29.2)：使**B29.1** (1.3 g, 9.4 mmol)於30 mL AcOH中之混合物冷卻至0℃，逐滴添加Br₂ (1.5 g, 9.42 mmol)，並將混合物在25℃下攪拌3 h。濃縮混合物並在矽膠上(洗脫用PE)純化，從而得到無色油狀標題化合物(1.7 g, 85%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

1-溴-2-甲基-4-(甲基磺醯基)苯(B29.3)：在0℃下向**B29.2** (1.7 g,

7.83 mmol)於20 mL DCM中之混合物中添加m-CPBA (4.04 g, 23.5 mmol)。將混合物在25℃下攪拌16 h，藉由40 mL水淬滅，然後用DCM (50 mL × 2)萃取，用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮。在矽膠上(洗脫用PE/EA=7:3)純化殘餘物，從而得到白色固體狀標題化合物(1.3 g, 66%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.50 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 7.62 (dd, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 249.1。

中間體B29：該標題化合物係藉由與中間體B1類似之方法藉由用B29.3代替B1.4來製備。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: [M+H]⁺ = 314.0。

中間體B30：(6-(3-(二甲基胺基)-3-側氧基丙基)吡啶-3-基)硼酸



(E)-3-(5-溴吡啶-2-基)丙烯酸乙酯(B30.1)：將5-溴皮考林醛(0.93 g, 5 mmol)、2-溴乙酸乙酯(1.25 g, 7.5 mmol)、NaHCO₃(1.26 g, 15 mmol)、PPh₃ (1.83 g, 7 mmol)、水(10 mL)於5 mL乙酸乙酯中之混合物在25℃下在N₂氣氛下攪拌16 h。用水(30 mL)稀釋混合物，用乙酸乙酯(40 mL × 2)萃取，用水(40 mL)及鹽水(40 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，濃縮。在矽膠上(PE/EA=6:1)純化殘餘物，從而得到白色固體狀標題化合物(1.1 g, 85%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 256.0。

3-(5-溴吡啶-2-基)丙酸乙酯(B30.2)：使B30.1 (1 g, 3.9 mmol)、

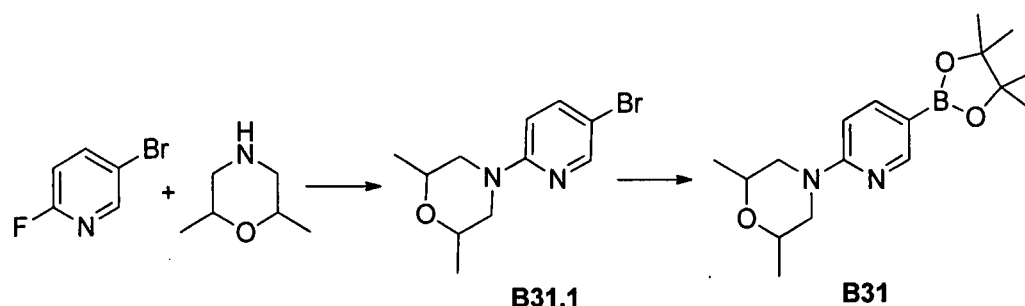
CuCl (406 mg, 4.1 mmol)於20 mL MeOH中之混合物冷卻至0℃，逐份添加NaBH₄ (1.18 g, 31.2 mmol)，將混合物在0℃下在N₂氣氛下攪拌5 h。將混合物濃縮至乾燥。在矽膠上(PE/EA=0 to 20%)純化殘餘物，從而得到無色油狀標題化合物(600 mg, 60%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 260.0。

3-(5-溴吡啶-2-基)丙酸(**B30.3**)：將乙基**B30.2** (600 mg, 2.32 mmol)、NaOH (928 mg, 23.2 mmol)於THF (14 mL)，水(7 mL)及MeOH (7 mL)之混合溶液中之混合物在40℃下攪拌2 h。藉由1N HCl將混合物調節至pH=2-3，然後濃縮。用水(30 mL)稀釋殘餘物，用DCM/MeOH (10/1) (40 mL × 4)萃取，經Na₂SO₄乾燥，濃縮，從而得到白色固體狀標題化合物(375 mg, 70%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 232.0。

3-(5-溴吡啶-2-基)-N,N-二甲基丙醯胺(**B30.4**)：將**B30.3** (400 mg, 1.74 mmol)、二甲基胺鹽酸鹽(570 mg, 6.96 mmol)、HATU(992 mg, 2.61 mmol)、DIEA(1.79 g, 13.92 mmol)及DCM(20 mL)之混合物在25℃下在N₂氣氛下攪拌5 h。用水(30 mL)稀釋混合物，用EA (30 mL × 3)萃取，用水(40 mL)及鹽水(40 mL)洗滌合併之有機物，經Na₂SO₄乾燥，濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，從而得到白色固體狀標題化合物(260 mg, 58%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 259.0。

中間體**B30**：該標題化合物係藉由與中間體**B18**類似之方法藉由用**B30.4**代替**B18.1**來製備。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: [M+H]⁺ = 305.3(對於酮酸頻哪醇酯)；223.1(對於酮酸)。

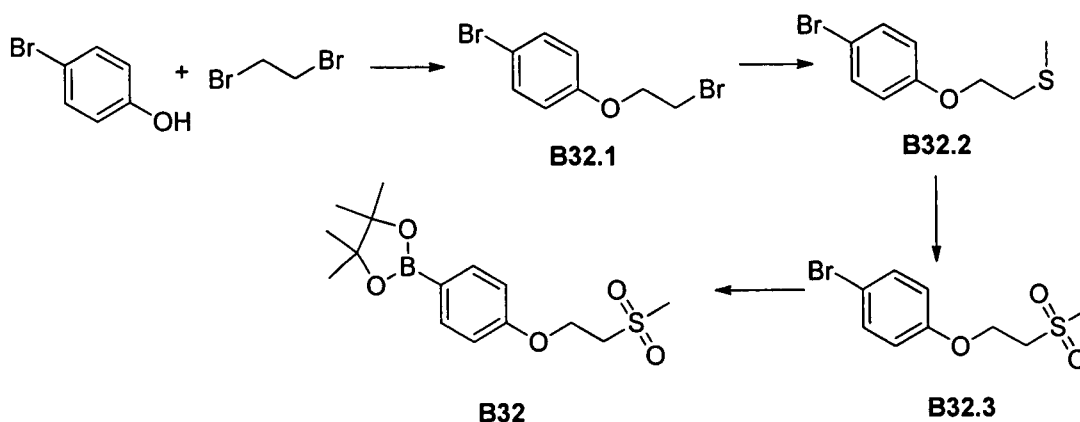
中間體**B31**：2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)嗎啉



4-(5-溴吡啶-2-基)-2,6-二甲基嗎啉(B31.1)：將5-溴-2-氟吡啶(3.0 g, 20mmol)添加至2,6-二甲基嗎啉(6.9 g, 60mmol)及K₂CO₃ (8.3 g, 60mmol)於10 mL DMSO中之溶液中。將反應混合物在130℃下加熱16 h。使反應混合物冷卻至rt並添加100mL H₂O，隨後利用EtOAc (2 × 100mL)萃取。用鹽水(100mL)依序洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮，從而得到黃色固體狀標題化合物(4.38 g, 81%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 273.0。

中間體B31：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B31.1**代替**B1.4**來製備。LC-MS: [M+H]⁺ = 319.0。

中間體B32：4,4,5,5-四甲基-2-(4-(2-(甲基磺醯基)乙氧基)苯基)-1,3,2-二氧硼啉



1-溴-4-(2-溴乙氧基)苯(B32.1)：將4-溴苯酚(4.3 g, 25 mmol)、4-溴苯酚(12.7 g, 67.5 mmol)、NaOH (1.6 g, 40 mmol)於H₂O (20 mL)中之混合物加熱至回流並保持11 h。添加DCM (50 mL)。分離有機相並

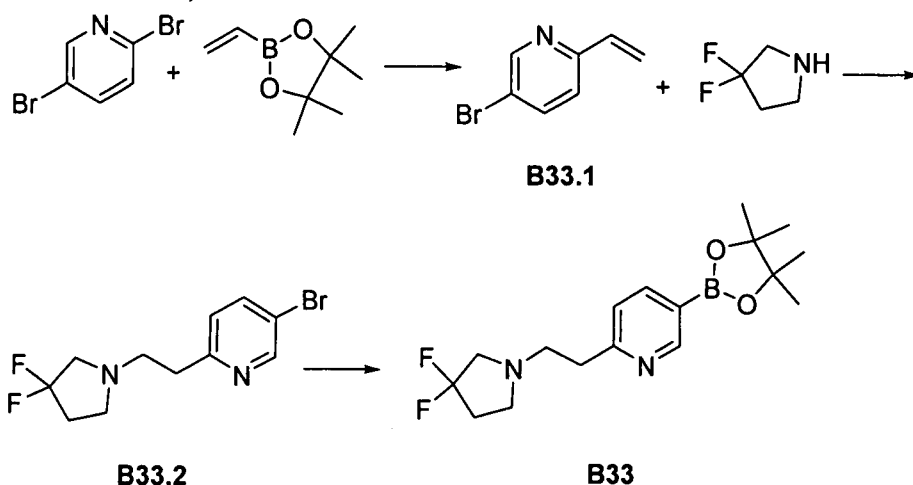
濃縮，從而得到標題化合物(4.2 g, 60%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

(2-(4-溴苯氧基)乙基)(甲基)硫烷(**B32.2**)：將 **B32.1** (4.3 g, 25mmol)、CH₃SNa (6.12 g, 45mmol)於DMF (50 mL)中之混合物在90 °C下加熱18 h。添加DCM (50 mL)及水(100 mL)。分離有機相並濃縮，從而得到標題化合物(2.9 g, 80%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

1-溴-4-(2-(甲基磺基)乙氧基)苯(**B32.3**)：將 **B32.2** (2.9 g, 12mmol)、m-CPBA (7.28 g, 36 mmol)於DCM (50 mL)中之混合物在rt下攪拌18 h。添加DCM (50 mL)及水(100 mL)。分離有機相並濃縮。利用矽膠層析利用PE/EtOAc=1/1進行洗脫純化殘餘物，從而得到淺黃色固體狀標題化合物(2.7 g, 80%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

中間體**B32**：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B32.3**代替**B1.4**來製備。LC-MS：[M+H]⁺ = 327.2。

中間體 **B33**：2-(2-(3,3-二氟吡咯-1-基)乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶



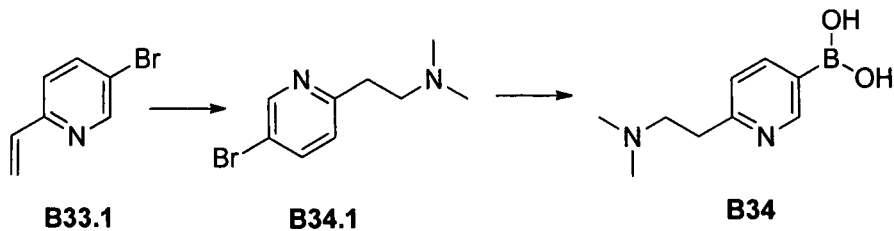
5-溴-2-乙烯基吡啶(**B33.1**)：將Pd(PPh₃)₄ (500 mg, 0.4 mmol)添加至2,5-二溴吡啶(5 g, 21 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼

啉(3.6 g, 23 mmol) 於1,4-二噁烷(40 mL)及碳酸鈉之飽和溶液(12 mL)之混合物中之攪拌懸浮液中。在密封管中在氮下將混合物在100℃下攪拌16 h。用二氯甲烷(200 mL)稀釋混合物並用水(100 mL)洗滌。分離有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(矽膠管柱，於庚烷中之二氯甲烷20/80至80/20)純化粗製產物，從而得到標題化合物(2.9 g, 77%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: [M+H]⁺ = 186.0。

5-溴-2-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙基)吡啶(B33.2)：將**B33.1** (500 mg, 2.72 mmol)添加至3,3-二氟吡咯啉(930 mg, 8.16 mmol)於乙酸(3 mL)中之溶液中，並將混合物在100℃下攪拌18 h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並用乙酸乙酯(50 mL)萃取混合物。將有機層經無水硫酸鈉乾燥，濃縮，且然後藉由在矽膠上(己烷:乙酸乙酯= 10:1, 氯仿:甲醇= 10:1)管柱層析純化殘餘物，從而得到標題化合物(500 mg, 68%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: [M+H]⁺ = 293.0。

中間體B33：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B33.2**代替**B1.4**來製備。LC-MS: [MH]⁺ = 257.2 (酮酸之MH⁺)。

中間體B34：(6-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-3-基)硼酸

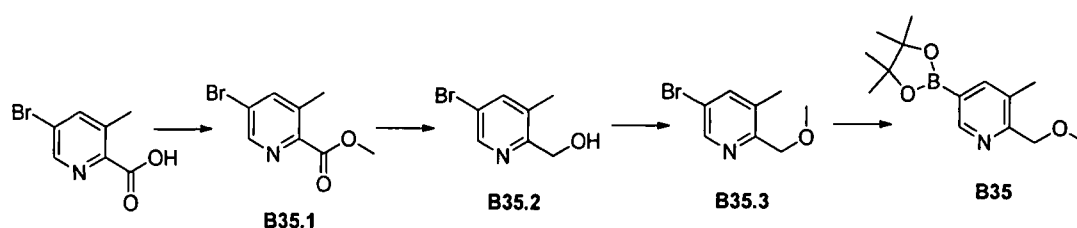


2-(5-溴吡啶-2-基)-N,N-二甲基乙胺(B34.1)：將2.0 M二甲基胺(27 mL, 54 mmol)於THF中之溶液添加至5-溴-2-乙烯基吡啶(1.0 g, 5.4 mmol)於乙酸(7 mL)中之溶液中。將混合物在80℃下攪拌過夜且在90℃下保持兩天，然後藉由飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅，用乙酸乙酯萃

取，經無水硫酸鈉乾燥。濃縮，然後藉由矽膠管柱層析(己烷:乙酸乙酯= 10:1, 氯仿:甲醇= 10:1)純化殘餘物，從而得到標題化合物(900 mg, 60%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: $[M+H]^+ = 231.1$ 。

中間體B34：該標題化合物係藉由與中間體**B18**類似之方法藉由用**B34.1**代替**B18.1**來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 195.2$ 。

中間體B35：2-(甲氧基甲基)-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶



5-溴-3-甲基皮考林甲酯(B35.1)：在rt下向5-溴-3-甲基皮考林酸(500 mg, 2.31 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液中添加SOCl₂ (275 mg, 23.1 mmol)。然後，將反應混合物在90℃下攪拌4 h。去除溶劑，從而得到灰白色固體狀標題化合物(500 mg, 94%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: $[M+H]^+ = 232.0$ 。

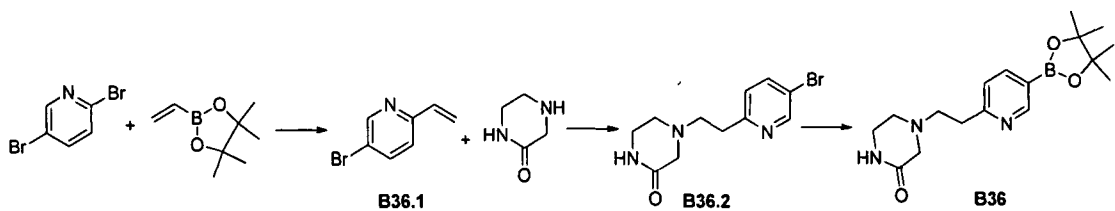
(5-溴-3-甲基吡啶-2-基)甲醇(B35.2)：在rt下向**B35.1** (500 mg, 2.17 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (826 mg, 21.7 mmol)。然後，將反應混合物在90℃下攪拌2 h。去除溶劑。將殘餘物溶解於EtOAc (20 mL)中並用水(15 mL)洗滌。濃縮有機相，從而得到淺黃色油狀標題化合物(300 mg, 68%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: $[M+H]^+ = 204.2$ 。

5-溴-2-(甲氧基甲基)-3-甲基吡啶(B35.3)：將碘甲烷(254 mg, 1.79 mmol)添加至**B35.2** (300 mg, 1.49 mmol)及NaH (89 mg, 2.23 mmol)於THF (8 mL)中之攪拌懸浮液中。將反應混合物在rt下攪拌1 h。添加

DCM (20 mL)及水(15 mL)。分離有機相並濃縮。利用製備型TLC (PE/EtOAc=2/1)純化殘餘物，從而得到固體狀標題化合物(310 mg, 96%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: $[M+H]^+ = 218.1$ 。

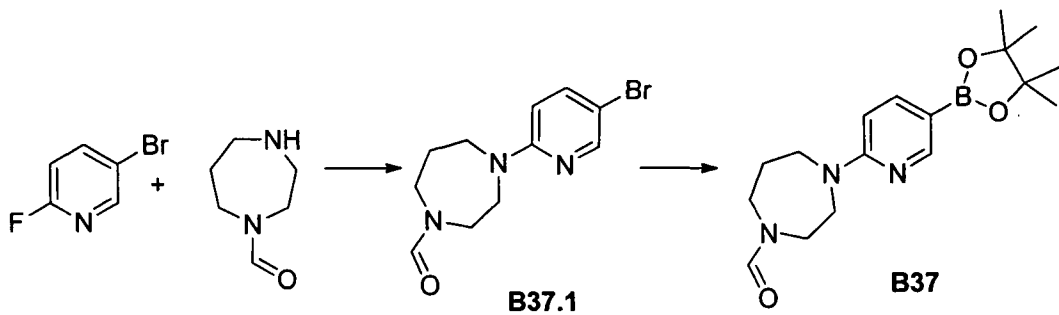
中間體B35：該標題化合物係藉由與中間體**B1**類似之方法藉由用**B35.3**代替**B1.4**來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 264.0$ 。

中間體B36：4-(2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)乙基)六氫吡嗪-2-酮



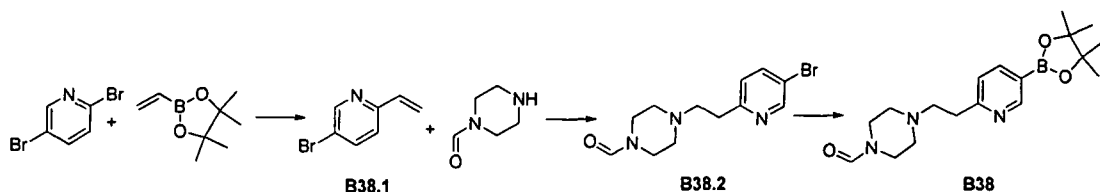
該標題化合物係藉由與中間體**B33**類似之方法藉由用六氫吡嗪-2-酮代替3,3-二氟吡咯啉來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 332.0$ 。

中間體B37：4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲醛



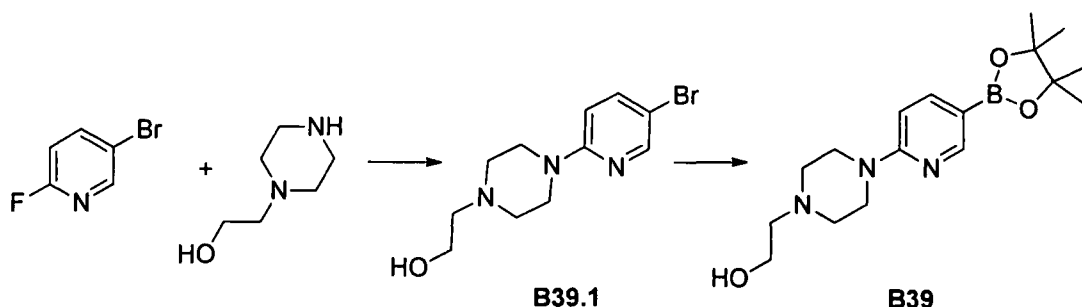
該標題化合物係藉由與中間體**B31**類似之方法藉由用1-甲酰基-1,4-二氮雜環庚-6-基鎗代替2,6-二甲基嗎啉來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 332.3$ 。

中間體B38：4-(2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)乙基)六氫吡嗪-1-甲醛



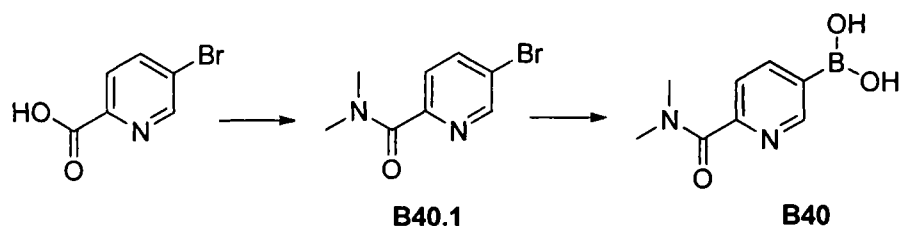
該標題化合物係藉由與中間體**B33**類似之方法藉由用六氫吡嗪-1-甲醛代替3,3-二氟吡咯啉來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 346.3$ 。

中間體**B39**：2-(4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪-1-基)乙醇



該標題化合物係藉由與中間體**B31**類似之方法藉由用2-(六氫吡嗪-1-基)乙醇代替2,6-二甲基嗎啉來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 334.2$ 。

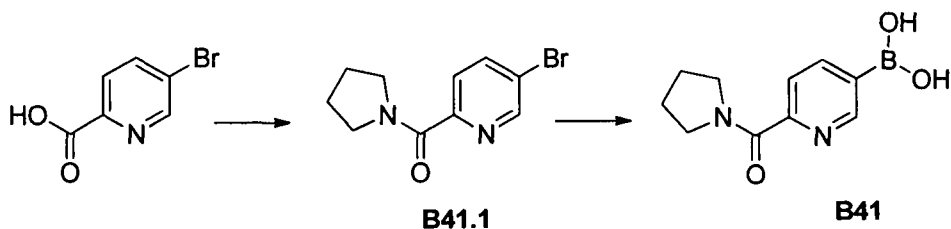
中間體**B40**：(6-(二甲基胺甲醯基)吡啶-3-基)硼酸



5-溴-N,N-二甲基皮考林醯胺(**B40.1**)：在0℃下向5-溴皮考林酸(1.5 g, 7.42 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加草醯氯(5 mL)。將混合物反應在40℃下攪拌1 hr，在減壓下濃縮。用DCM (20 mL)稀釋殘餘物，且連續添加DIPEA (1.5 g)及二甲基胺(600 mg)。將混合物攪拌1 h，濃縮，藉由使用PE/EA 5:1急驟層析純化殘餘物，從而得到標題化合物(700 mg, 49%)。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: $[M+H]^+ = 231.1$ 。

中間體B40：該標題化合物係藉由與中間體**B18**類似之方法藉由用**B40.1**代替**B18.1**來製備。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: $[M+H]^+ = 195.4$ 。

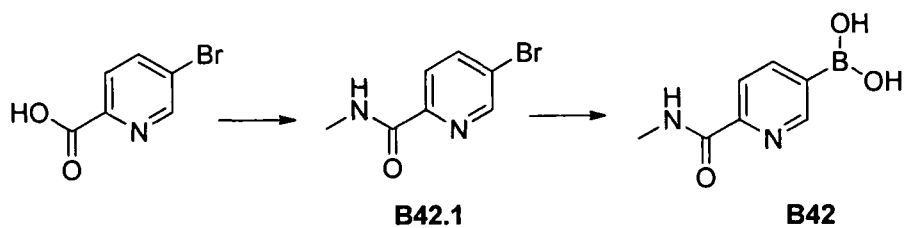
中間體B41：吡咯啉-1-基(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基)甲酮



(5-溴吡啶-2-基)(吡咯啉-1-基)甲酮(**B41.1**)：該標題化合物係藉由與中間體**B40.1**類似之方法藉由用吡咯啉代替二甲基胺來製備。

中間體B41：向**B41.1** (70 mg)、雙(頻那醇)二硼(77 mg, 0.305 mmol)及KOAc (59 mg, 0.604 mmol)於二噁烷(2 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl₂ (20 mg)。在N₂下將反應混合物在110°C下加熱2 hr。在冷卻至rt後，過濾混合物，濾液未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: $[M+H]^+ = 303.2$ (對於硼酸, LC-MS: $[M+H]^+ = 221.2$.)

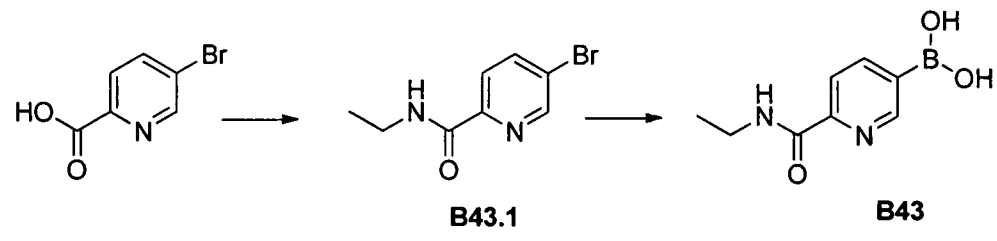
中間體B42：N-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)皮考林醯胺



該標題化合物係藉由與中間體**B41**類似之方法藉由用甲胺代替二甲基胺來製備。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: $[M+H]^+ = 181.1$ 。

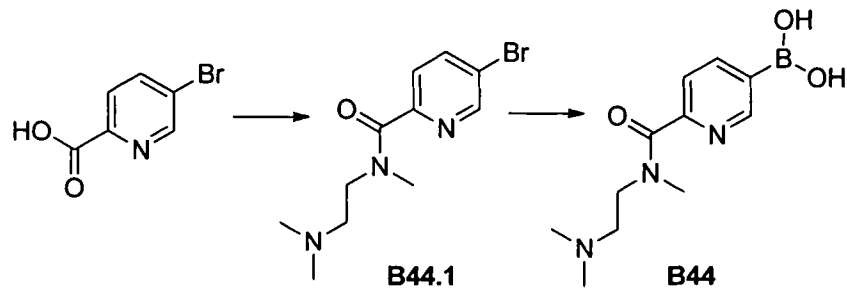
中間體B43：N-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)皮考林醯胺

胺



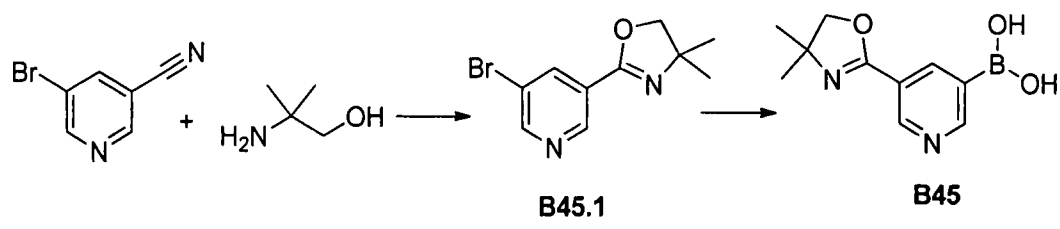
該標題化合物係藉由與中間體**B41**類似之方法藉由用乙胺代替二甲基胺來製備。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

中間體**B44**：*N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-*N*-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)皮考林鹽胺



該標題化合物係藉由與中間體**B41**類似之方法藉由用N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺代替二甲基胺來製備。粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS: $[M+H]^+ = 252.2$ 。

中間體**B45**：(5-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)吡啶-3-基)硼酸

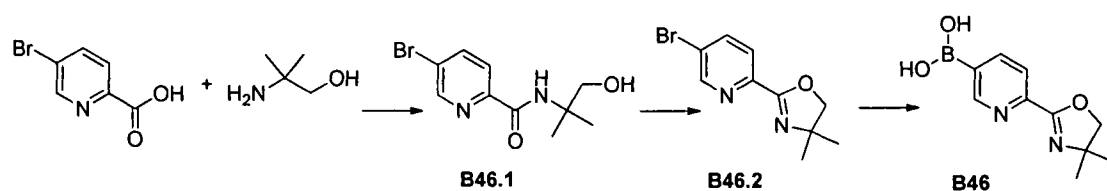


2-(5-溴吡啶-3-基)-4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑(**B45.1**)：將氯化鋅(73.7 mg, 0.55 mmol)置於100 mL圓底燒瓶中，在高壓下熔化3次且使其在N₂下冷卻至環境溫度，之後添加5-溴菸鹼甲腈(1 g, 5.5 mmol)及2-胺基-2-甲基丙-1-醇(513 mg, 5.8 mmol)於無水氯苯(15 mL)中之溶

液。將所得混合物在N₂下回流48 h。在真空中去除揮發物並添加水(20 mL)。用DCM (3 ×10 mL)萃取水層並用水、鹽水洗滌合併之有機萃取物，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮。藉由在矽膠上(PE\EA：100\1至3\1)急驟層析純化粗製產物，得到白色固體狀標題化合物(1 g, 71%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 257.1。

中間體B45：該標題化合物係藉由與**中間體B18**類似之方法藉由用**B45.1**代替**B18.1**來製備。LC-MS：[M+H]⁺ = 221.2。

中間體B46：(6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)吡啶-3-基)硼酸



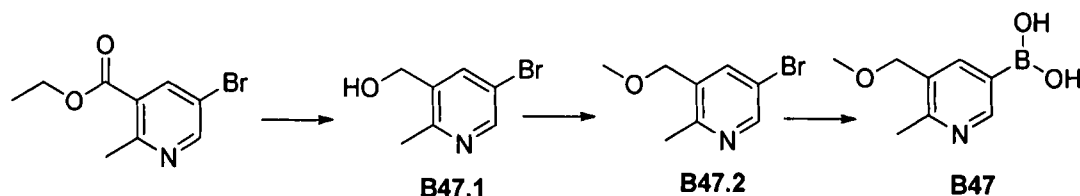
5-溴-N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)皮考林醯胺(B46.1)：在環境溫度下在N₂下將亞硫醯氯(10 mL, 150 mmol)添加至固體5-溴皮考林酸(1.2 g, 6 mmol)中。將所得混合物回流2 h並在真空中去除揮發物。將粗製醯基氯溶解於無水DCM (20 mL)中並在0℃下將溶液緩慢添加至2-胺基-2-甲基丙-1-醇(1.6 g, 18 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌48 h後，在真空中去除溶劑並藉由在矽膠上急驟層析(PE/EA= 100/1至5/1)純化粗製產物，得到白色固體狀標題化合物(1.5 g, 93 %)。LC-MS: [M+H]⁺ = 273.1。

2-(5-溴吡啶-2-基)-4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑(B46.2)：將**B46.1** (1 g, 3.7 mmol)於亞硫醯氯(967 mmol, 5 mL)中之溶液在環境溫度下攪拌12 h。在真空中去除溶劑並添加無水DCM (20 mL)。用2N NaOH水溶液 (2 × 25 mL)洗滌經分離有機層，經MgSO₄乾燥，並在真空中濃縮。藉由在矽膠上急驟層析純化粗製產物(PE/EA= 100/1至1/1)，從而得到白色固體狀標題化合物(850 mg, 91 %)。LC-MS: [M+H]⁺ =

257.0。

中間體B46：該標題化合物係藉由與中間體**B18**類似之方法藉由用**B46.2**代替**B18.1**來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 221.1$ 。

中間體B47：(5-(甲氧基甲基)-6-甲基吡啶-3-基)硼酸

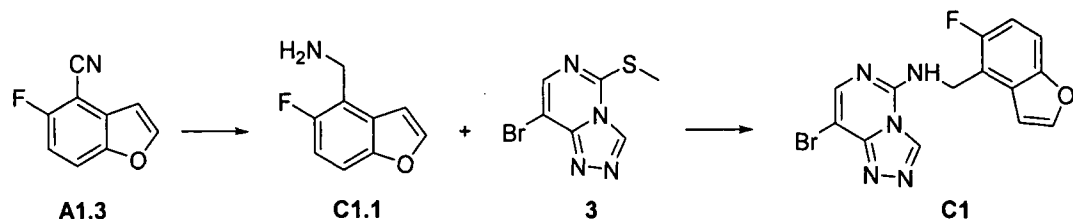


(5-溴-2-甲基吡啶-3-基)甲醇(**B47.1**)：在0℃下向5-溴-2-甲基菸鹼酸乙酯(1.0g, 4.1 mmol)於MeOH (15mL)中之溶液中逐滴添加硼氫化鈉(500 mg, 12.5 mmol)。1 h後，藉由添加水(10 mL)淬滅反應物。然後使用DCM (3 ×10 mL)萃取反應物。合併萃取物，經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由矽膠管柱層析(PE/EA= 100/1至5/1)進行純化，從而得到白色固體狀標題化合物(650 mg, 79%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 201.9$ 。

5-溴-3-(甲氧基甲基)-2-甲基吡啶(**B47.2**)：在0℃下向**B47.1** (200 mg, 1.0 mmol)於THF (10 ml)中之混合物中緩慢添加NaH (60 wt%, 48 mg, 1.2 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min，然後逐滴添加CH₃I (213 mg, 1.5 mmol)。將反應混合物在0℃下再攪拌2 h，藉由水(5 ml)淬滅，用EA(10 ml × 3)萃取，用鹽水(10 ml × 3)洗滌合併之萃取物，經Na₂SO₄乾燥，濃縮並藉由製備型TLC (矽膠, UV254, PE/EA = 5/1)純化，從而得到澄清油狀標題化合物(100 mg, 70%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 217.9$ 。

中間體B47：該標題化合物係藉由與中間體**B18**類似之方法藉由用**B47.2**代替**B18.1**來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 182.2$ 。

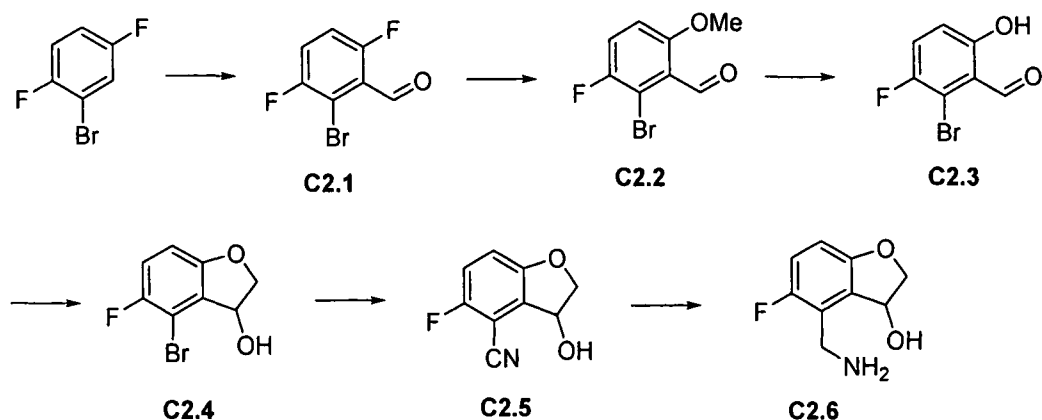
中間體C1：8-溴-N-((5-氟苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



(5-氟苯并呋喃-4-基)甲胺(**C1.1**)：在N₂下向5-氟苯并呋喃-4-甲腈(**A1.3**)(1 g, 6.2 mmol)於MeOH (15 mL)及NH₄OH (2 mL)中之溶液中添加Raney Ni (500 mg)。將所得懸浮液在真空下脫氣且經由氣球用H₂回填。然後將反應物在rt下在H₂氣球下攪拌過夜，藉助矽藻土墊過濾。濃縮濾液，藉由急驟層析(DCM-DCM\MeOH=10\1)純化，從而得到黃色油狀標題化合物(900 mg, 88%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 166。

8-溴-N-((5-氟苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺(**C1**)：將(5-氟苯并呋喃-4-基)甲胺(**C1.1**) (203 mg, 1.23 mmol)及8-溴-5-(甲硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶(**3**) (200 mg, 0.82 mmol)之混合物在40℃下攪拌12 h。在完成反應後，添加EA (15 mL)。過濾固體並使用EA (3 mL×3)洗滌。收集固體，從而得到白色固體狀標題化合物(50 mg, 17%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 362。

中間體**C2**：(4-((8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-f]嘧啶-5-基胺基)甲基)-5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-醇



2-溴-3,6-二氟苯甲醛(**C2.1**)：在N₂氣氛下在-78℃下向2-溴-1,4-二氟苯(16 g, 83 mol)於200 mL THF中之溶液中逐滴添加LDA (54 mL, 108 mmol)。在-78℃下攪拌45 min後，添加DMF (18.2 g, 249 mmol)。

在-78℃下將混合物再攪拌2 h。使反應混合物升溫最高0℃，添加200 mL並添加飽和NH₄Cl。用EtOAc (200 mL×2)萃取所得混合物。用鹽水(400 mL×1)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮，從而得到粗製產物。藉由管柱層析(二氧化矽，EtOAc/PE=1/30)純化粗製產物，從而得到黃色固體狀標題化合物(11 g, 60%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.57 - 7.34 (m, 2H), 10.20 (dd, 1H)。

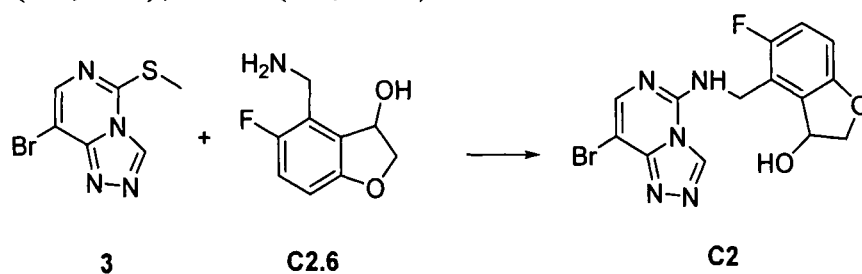
2-溴-3-氟-6-甲氧基苯甲醛(C2.2)：在30 min之時段內在60℃下向2-溴-3,6-二氟苯甲醛(C2.1)(8.4 g, 38.0 mmol)於無水THF (40 mL)及MeOH (80 mL)中之溶液中添加MeONa (2.26 g, 41.8 mmol)於MeOH (40 mL)中之溶液，並將所得混合物在60℃下攪拌16 h。去除溶劑並添加水(100 mL)，並將所得混合物在rt下攪拌30 min。藉由過濾收集固體，且然後用PE/EA 10:1研磨，從而獲得黃色固體狀標題化合物(7.04 g, 80%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.92 (s, 3H), 6.94 (dd, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 10.38 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺=233.1。

2-溴-3-氟-6-羥基苯甲醛(C2.3)：在N₂下在-78℃下向2-溴-3-氟-6-甲氧基苯甲醛(C2.2) (5 g, 21.4 mol)於100 mL DCM中之溶液中逐滴添加BBr₃ (26 mL, 26 mmol, 1.0 mol/L in DCM)。將溶液在-78℃下攪拌30 min並在rt下過夜。在0℃下添加100 mL飽和NH₄Cl並攪拌20 min。用DCM (150 mL×2)萃取所得混合物。用400 mL鹽水洗滌合併之有機層，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析(利用0-50% EA於PE中之梯度洗脫)純化所得粗製產物，從而得到黃色固體狀標題化合物(4g, 85%)：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.94 (dd, 1H), 7.29 (dt, 1H), 10.33 (s, 1H), 11.78 (s, 1H)。

5-氟-3-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈(C2.5)：將2-溴-3-氟-6-羥基苯甲醛(C2.4) (2.7 g, 11.6 mol)、Zn(CN)₂ (2 g, 17.4 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (1.4 g, 1.2 mmol)於50 mL DMF中之溶液在N₂及120℃下攪拌

16 h。使反應混合物冷卻至rt並添加150 mL水。使用EtOAc (200 mL×2)萃取混合物。用200 mL鹽水洗滌合併之有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析(梯度洗脫：於PE中之0-50% EA)純化所得粗製產物，從而得到白色固體狀標題化合物(1 g, 60%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.91 (d, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.69 (dd, 1H), 5.63 (s, 1H), 7.17 - 7.01 (m, 2H)。

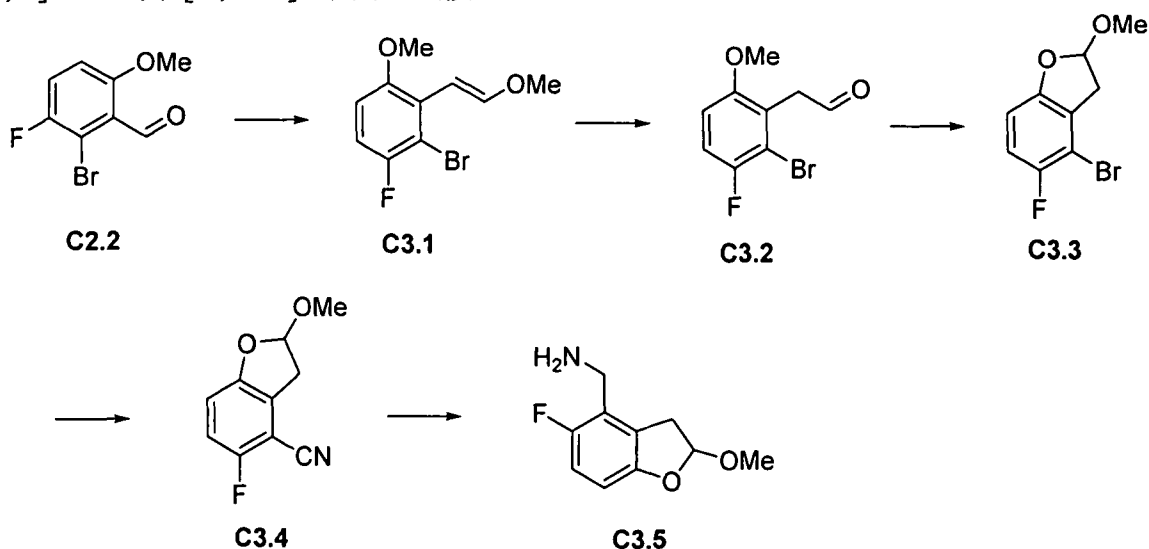
4-(胺基甲基)-5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-醇(**C2.6**)：向5-氟-3-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈(**C2.5**) (1 g, 5.6 mol)於20 mL THF中之溶液中逐滴添加 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (22.4 mL, 22.4 mmol)。將溶液在60°C下攪拌16 h。使反應混合物冷卻至rt，並小心添加MeOH。將所得混合物攪拌30 min。將該製程重複3次。藉由製備型HPLC純化粗製產物，從而得到白色固體狀標題化合物(600 mg, 60%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.71 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 5.47 (dd, 1H),), 6.70 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H)。



4-(((8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)胺基)甲基)-5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-醇(**C2**)：向4-(胺基甲基)-5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-醇(**3**) (400 mg, 1.6 mmol)於2 mL二氯甲烷中之溶液中添加4-(胺基甲基)-5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-3-醇(**C2.6**) (586 mg, 3.2 mmol)，並將所得懸浮液在100°C下攪拌3 h。藉由管柱層析(用於DCM中之10% MeOH洗脫)純化混合物，從而得到白色固體狀標題化合物(105 mg, 17%)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.0$ 。

中間體 **C3**：8-溴-N-((5-氟-2-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-

[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



2-溴-1-氟-4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙烯基)苯(C3.1)：經30 min之時段在0℃下向(甲氧基甲基)三苯基磷(57.41 g, 0.167 mol)於無水THF (250 mL)中之懸浮液中添加LHMDS (1 M in THF, 178.5 mL, 178.5 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌45 min，隨後經30 min添加2-溴-3-氟-6-甲氧基苯甲醛(C2.2) (26.0 g, 0.11 mol)於無水THF (100 mL)中之溶液。將所得混合物在25℃下攪拌2.5 h，並用NH₄Cl (200 mL)淬滅並用Et₂O (150 mL×2)萃取。用鹽水(150 mL×1)洗滌合併之有機層，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，洗脫劑：於PE中之3%EtOAc)純化殘餘物，從而得到黃色固體狀標題化合物(25.68 g, 88.2%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53 (d, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 5.99 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

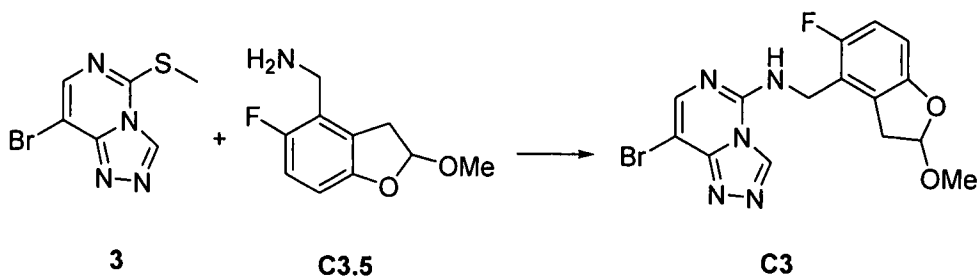
2-(2-溴-3-氟-6-甲氧基苯基)乙醛(C3.2)：向2-溴-1-氟-4-甲氧基-3-(2-甲氧基乙烯基)苯(C3.1) (25.68 g, 98.4 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加3 N HCl (100 mL, 300 mmol)。將所得混合物在60℃下加熱10 h，冷卻至rt並用DCM (130 mL×3)萃取。用NaHCO₃溶液(150 mL×1)、鹽水(150 mL×1)洗滌合併之有機層，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並

在真空中濃縮。利用管柱層析(二氧化矽，利用於PE中之2%至4%EtOAc洗脫)純化殘餘物。用PE/EtOAc (10:1, 30 mL)將粗製產物研磨1 h。藉由過濾收集固體，用PE洗滌，並在真空中乾燥，從而得到白色固體狀標題化合物(13.5 g, 55.5%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.80 (s, 3H), 3.96 (d, 2H), 6.82 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 9.67 (t, 1H)。

4-溴-5-氟-2-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃(C3.3)：在30 min內在-78℃下向2-(2-溴-3-氟-6-甲氧基苯基)乙醛(C3.2) (11.5 g, 46.56 mmol)於DCM (100 mL)中之溶液中逐滴添加BBr₃ (1M in DCM, 140 mL, 140 mmol)。使所得混合物升溫至rt並攪拌4 h。使混合物冷卻至0℃，用MeOH (30 mL)小心淬滅並在0℃下攪拌2 h。用DCM (100 mL×3)萃取所得混合物並用飽和NaHCO₃ (150 mL×1)、鹽水(150 mL×1)洗滌合併之有機層，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，用於PE中之1.0%至4.0% EtOAc洗脫)來純化殘餘物，從而得到白色固體狀標題化合物(8.6 g, 75%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.06 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 3.52 (s, 3H), 5.67 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.90 (t, 1H)。

5-氟-2-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈(C3.4)：將4-溴-5-氟-2-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃(C3.3) (4.0 g, 16.19 mmol)、Zn(CN)₂ (3.8 g, 32.39 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (936 mg, 0.81 mmol)於DMF (35 mL)中之混合物在120℃下加熱16 h。用EtOAc (50 mL×4)萃取反應混合物。用LiCl (5%飽和，30 mL×2)、鹽水(15 mL×1)洗滌合併之有機層，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並在真空中濃縮。藉由管柱層析(二氧化矽，用於PE中之2%至4% EtOAc洗脫)來純化殘餘物，從而得到白色固體狀標題化合物(2.0 g, 64%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.21 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.53 (s, 3H), 5.73 (dd, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 2H)。

(5-氟-2-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲胺(C3.5)：用H₂吹掃5-氟-2-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-4-甲腈(C3.4) (2.0 g, 8.1 mmol)、Raney Ni (0.2 g)於存於MeOH (60 mL)及MeOH (30 mL)中之7 N NH₃中之混合物並在rt及H₂下攪拌30 min。利用矽藻土過濾反應混合物並用MeOH (100 mL)洗滌。在真空中濃縮濾液，並利用管柱層析(二氧化矽，用於PE中之10%至40%EtOAc，然後於MeOH / DCM中之10%至15%1 N NH₃進行洗脫)純化殘餘物，從而得到黃色油狀標題化合物 (1.85 g, 90%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.07 (d, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 3H), 3.81 (d, 2H), 5.65 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.84 (t, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 198.2。

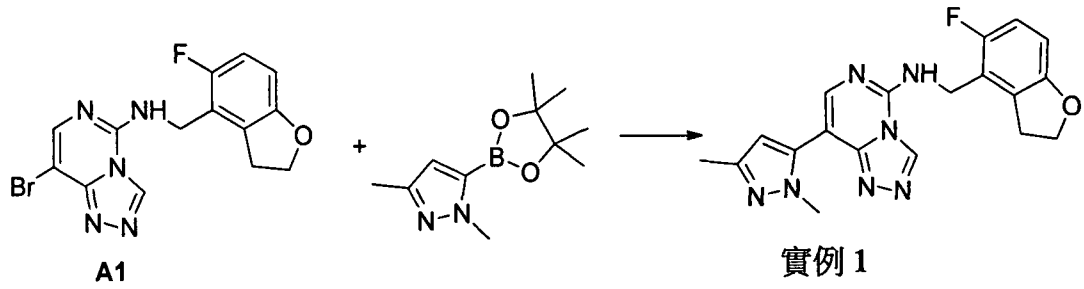


8-溴-N-((5-氟-2-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺(C3)：將(5-氟-2-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲胺(C3.5) (500 mg, 2.54 mmol)、8-溴-5-(甲硫基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶(3) (320 mg, 1.30 mmol)於DCM (2 mL)中之混合物在開放器皿中在50℃下加熱過夜。藉由管柱層析(二氧化矽，用於PE中之10%至50%EtOAc，然後於DCM中之1%至3.5%MeOH進行洗脫)純化反應混合物，從而得到黃色固體狀標題化合物(230 mg, 46%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.20 (d, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.48 (s, 3H), 4.79 - 4.69 (m, 2H), 5.63 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.79 (t, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 9.10 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 394.0。

實例1

8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-

[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

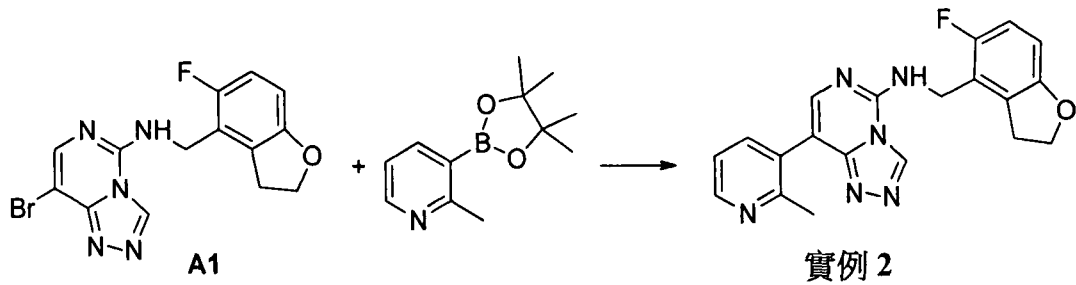


向A1 (70 mg, 0.19 mmol)於二噁烷(3 mL)及H₂O (1 mL)中之溶液中添加 1,3- 二 甲 基 -1H- 吡 啶 -5- 基 酮 酸 (43.2 mg, 0.31mmol)、NaHCO₃(49 mg, 0.58 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (14.1 mg, 0.019 mmol)。在95℃下加熱混合物並攪拌40 min，然後在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化粗製產物，從而得到白色固體狀標題化合物(11 mg, 15%)。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.19 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 380.2。

實例2

N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺



向A1 (40 mg, 0.110 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)、MeCN (0.30 mL)及水(0.30 mL)中之混合物中添加(2-甲基吡啶-3-基)酮酸(30.1 mg, 0.220 mmol)、碳酸鉀(45.5 mg, 0.330 mmol)及Pd(Ph₃P)₄ (12.69 mg,

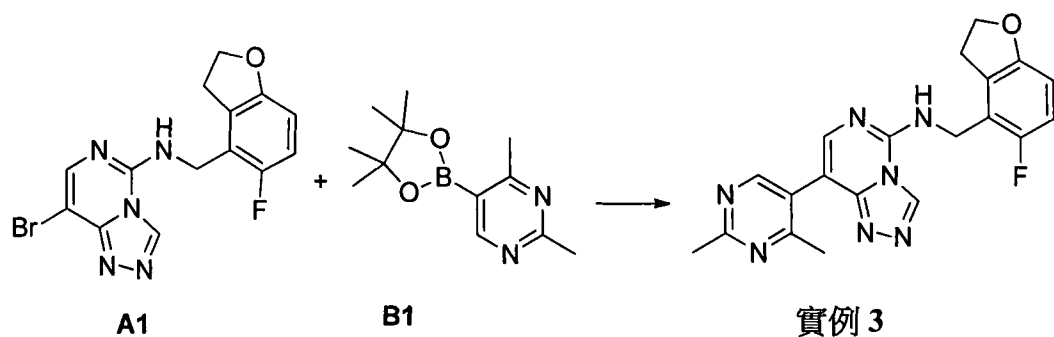
10.98 μmol)。將所得混合物在 N_2 及 110°C 下攪拌3 h，冷卻至rt，並在真空下蒸發。在急驟層析上($\text{DCM}:\text{MeOH} = 10:1$)純化殘餘物，從而得到白色固體狀實例2(20 mg, 46.0%)。

另一選擇為，如下製備實例2。向A1 (25.5 g, 70 mmol)、2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(30.6 g, 140 mmol)及 NaHCO_3 (35.3 g, 420 mmol)於1,4-二噁烷(300 mL)及 H_2O (100 mL)之混合物溶液中之懸浮液中添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5.94 g, 612 mmol)。用 N_2 將混合物脫氣，在 110°C 下加熱1 h。使所得混合物冷卻至rt並在減壓下濃縮。在管柱層析($\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 20:1$)上純化殘餘物，從而得到14 g期望產物。將200 mL丙酮添加至該產物中，並將所得懸浮液在 50°C 下加熱2 h。藉由過濾收集白色固體並在真空下乾燥，從而得到實例2 (13.6 g, 52%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.40 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.72 (t, 1H), 9.49 (s, 1H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 376.9$ 。

在rt下向實例2 (6.0 g, 15.94 mmol)於100 mL IPA中之懸浮液中逐滴添加0.5 N HCl 於IPA(33.0 mL, 16.50 mmol)中之溶液。將懸浮液在 50°C 下攪拌12 h，然後冷卻至rt並攪拌5 h。藉由過濾收集所得固體，並在 40°C 下在真空下乾燥2天，從而得到實例2之白色固體狀鹽酸鹽 (6.5 g, 98 %)。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.65 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.85 - 7.94 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.80 (dd, 1H), 9.07 (t, 1H), 9.58 (s, 1H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 376.9$ 。

實例3

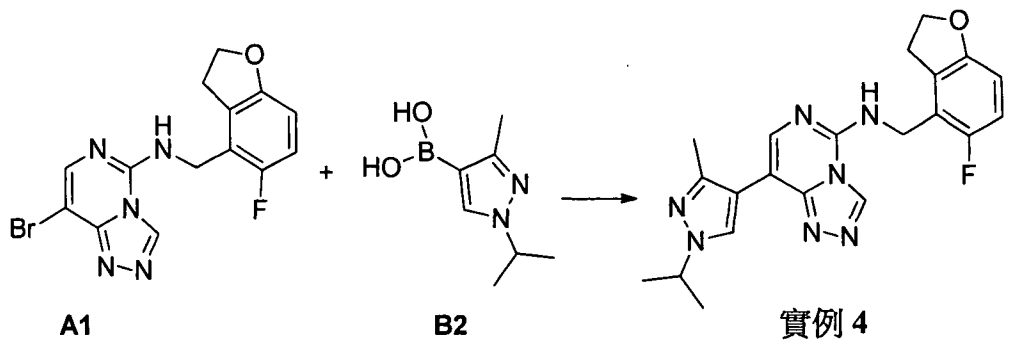
8-(2,4-二甲基嘧啶-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



該標題化合物係藉由使用與實例1類似之程序藉由用**B1**代替1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基硼酸來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.39 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 9.50 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 392.1。

實例4

N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-異丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺

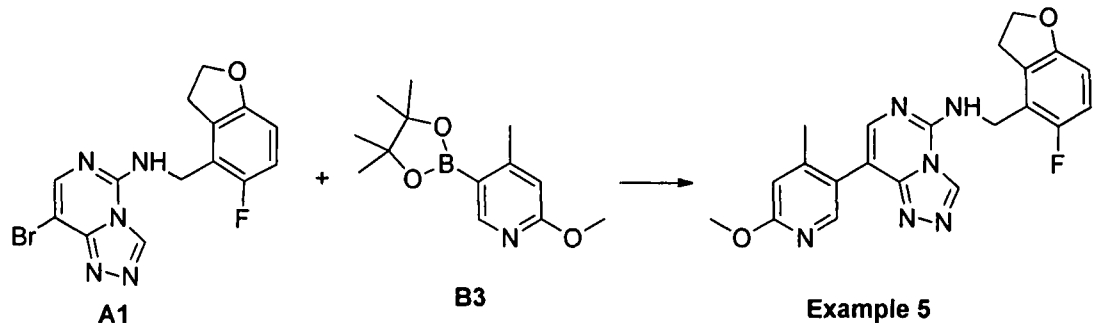


該標題化合物係藉由使用與實例1類似之程序藉由用**B2**代替1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基硼酸來製備。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.43 (d, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.48 - 4.56 (m, 3H), 4.69 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 408.2。

實例5

N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-

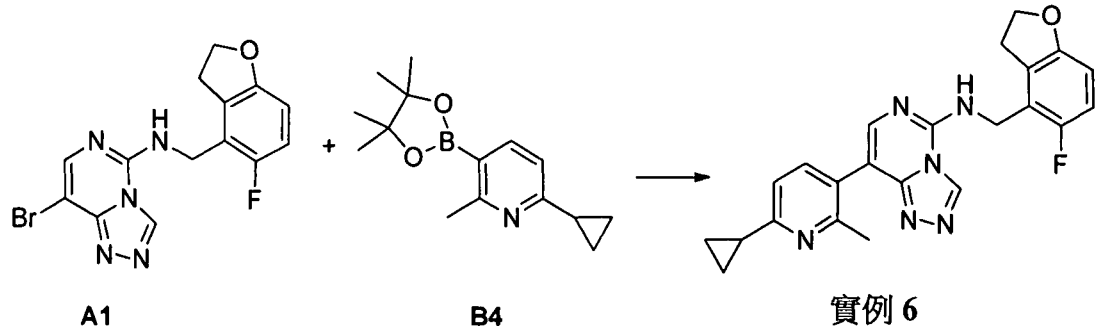
[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



該標題化合物係藉由使用與實例1類似之程序藉由用**B3**代替1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基硼酸來製備。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.18 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.71 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 407.1。

實例6

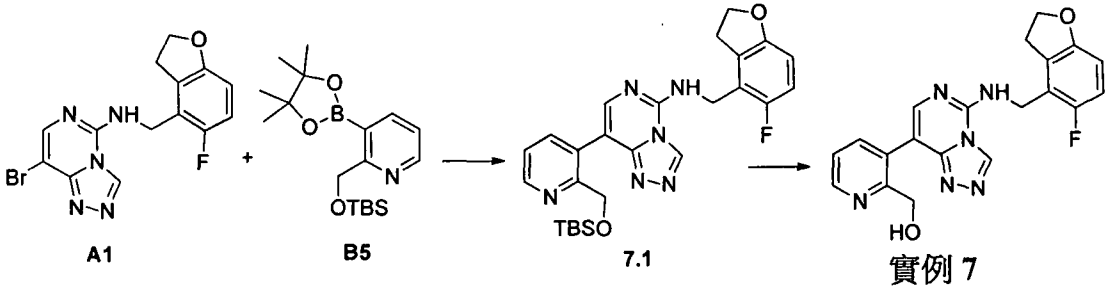
8-(6-環丙基-2-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



該標題化合物係藉由使用與實例1類似之程序藉由用**B4**代替1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基硼酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.90 - 0.97 (m, 4H), 2.09 - 2.13 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 8.68 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 417.2。

實例7

(3-(5-(((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)甲醇

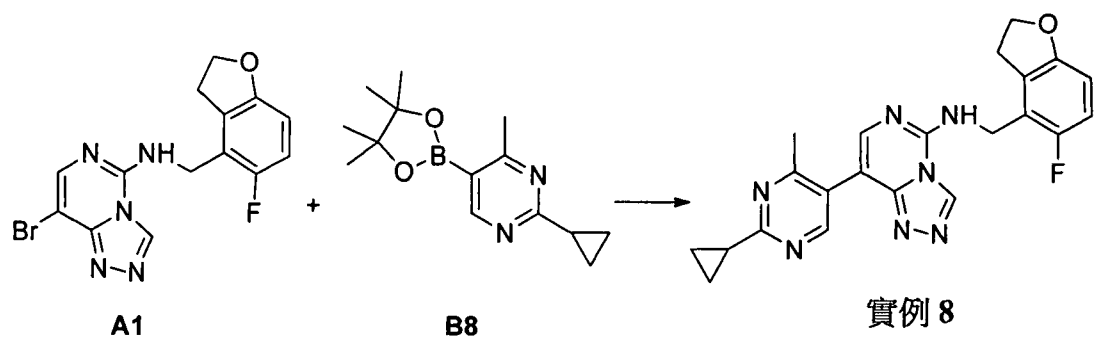


8-(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺(7.1)：該標題化合物係藉由使用與實例1類似之程序藉由用B5代替1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基酮酸來製備。LC-MS: $[M+H]^+ = 507.1$ 。

實例7：向7.1 (30 mg, 0.08 mmol)於THF (3mL)中之混合物中添加TBAF (0.6 mL, 0.6 mmol)並攪拌4 h。濃縮混合物並藉由製備型HPLC純化，從而得到白色固體狀標題化合物(20 mg, 87%)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.34 (t, 2H), 4.51 (d, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 5.11 (t, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.74 (br s, 1H), 9.48 (s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 393.1$ 。

實例8

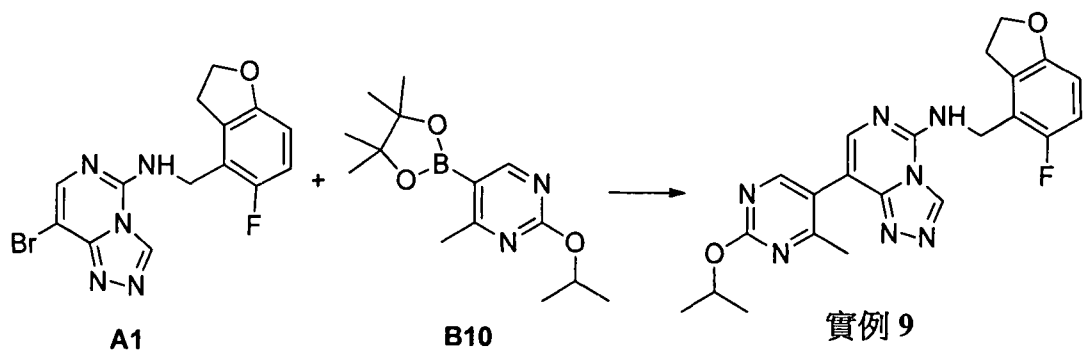
8-(2-環丙基-4-甲基嘧啶-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



該標題化合物係藉由使用與實例1類似之程序藉由用**B8**代替1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基硼酸來製備。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.04 - 1.08 (m, 4H), 2.21 - 2.24 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 9.48 (s, 1H)。¹³C-NMR: [M+H]⁺ = 418.1。

實例9

N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-異丙氧基-4-甲基嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

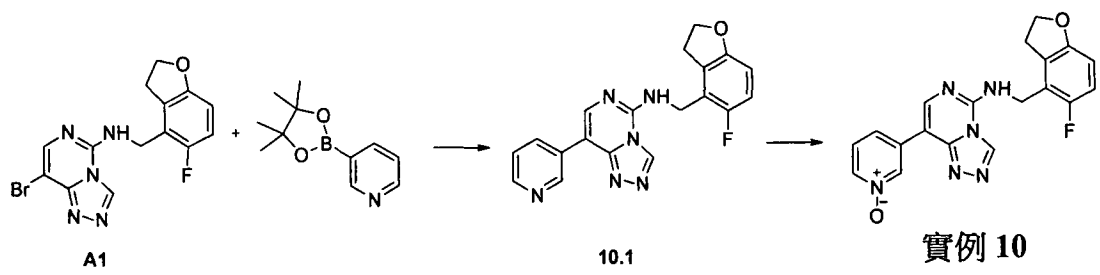


該標題化合物係藉由使用與實例1類似之程序藉由用**B10**代替1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基硼酸來製備。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35 (d, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.28 (t, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 9.48 (s, 1H)。¹³C-NMR: [M+H]⁺ = 436.1。

實例10

3-(5-(((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]

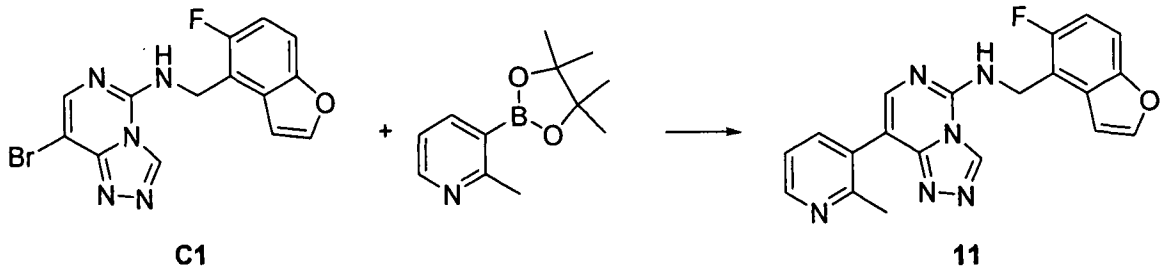
嘧啶-8-基)吡啶1-氧化物



N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺(10.1)：該標題化合物係藉由使用與實例1類似之程序藉由用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶代替1,3-二甲基-1*H*-吡唑-5-基硼酸來製備。實例10：向10.1 (110mg, 0.3mmol)於CHCl₃(5mL)中之混合物中添加mCPBA (163mg, 0.6mmol)。將反應混合物在rt下攪拌16 h。濃縮混合物並藉由製備型HPLC純化，從而得到白色固體狀標題化合物(7 mg, 6%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.30 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 379.2。

實例207

N-((5-氟苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺

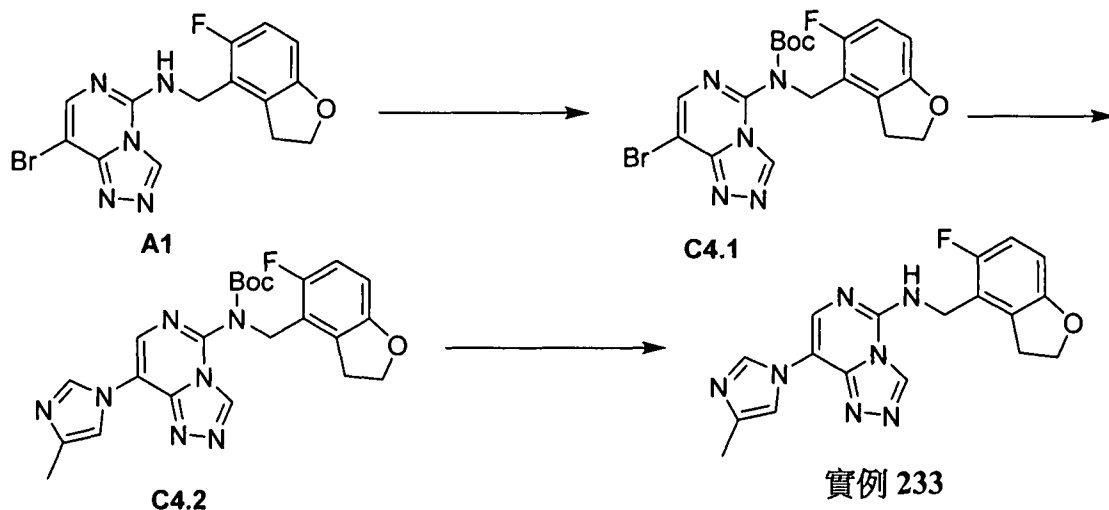


向8-溴-*N*-((5-氟苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺(C1) (50 mg, 0.14 mmol)於二噁烷(2 ml)中之溶液中添加2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(45 mg, 0.21 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (23 mg, 0.028 mmol)、NaHCO₃ (35 mg, 0.42 mmol)及水(1

mL)。用N₂將反應混合物吹掃3次，然後在90℃下攪拌1 h。過濾混合物，用DMSO (2 mL)洗滌固體。濃縮濾液並藉由製備型HPLC (NH₄HCO₃)純化，從而得到白色固體狀標題化合物(13 mg, 48%)。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.40 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 375.1。

實例 233

N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺



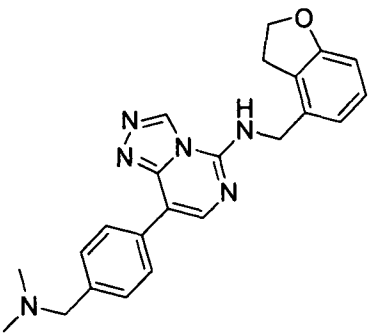
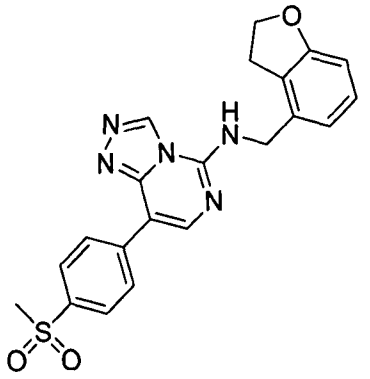
(5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基(8-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-基)胺基甲酸第三丁基酯(C4.2)：在N₂下將Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol)及Me₄-*t*-BuXPhos (19.2 mg, 0.04 mmol)於1.0 mL無水二噁烷中之懸浮液在100℃下加熱10 min。將所得混合物轉移至C4.1 (90 mg, 0.2 mmol)、4-甲基-1H-咪唑(72 mg, 0.88 mmol)及K₃PO₄ (110 mg, 0.52 mmol)於2.0 mL無水二噁烷中之攪拌懸浮液中。將反應混合物在120℃下攪拌過夜，然後冷卻至rt並過濾，用EtOAc將固體殘餘物洗滌若干次。合併濾液及EtOAc洗滌物並在減壓下濃縮，從而得到粗製產物C4.2，其未經純化即用於下一步驟中。LC-MS:

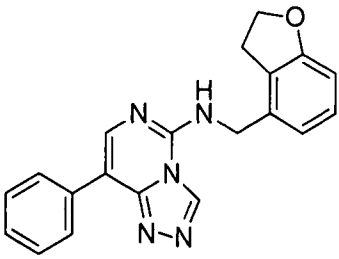
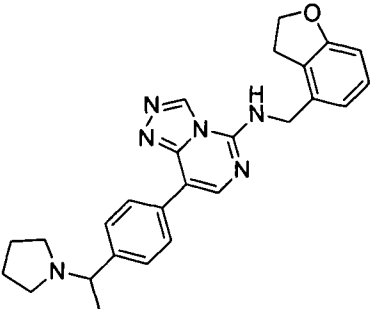
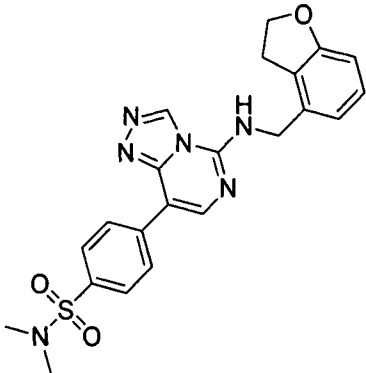
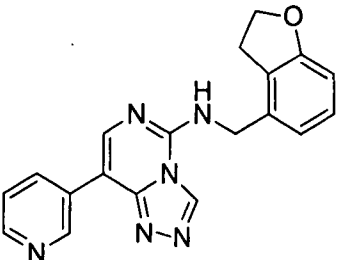
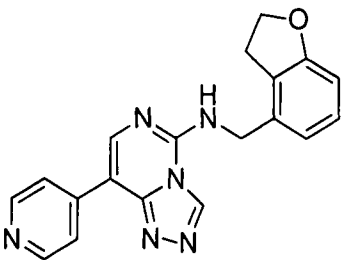
$[M+H]^+ = 466.2$ 。

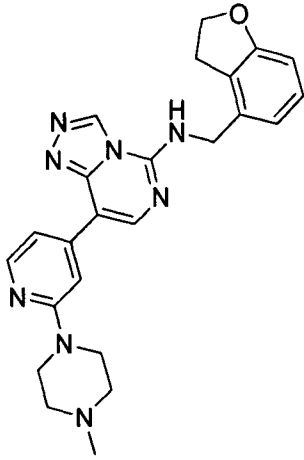
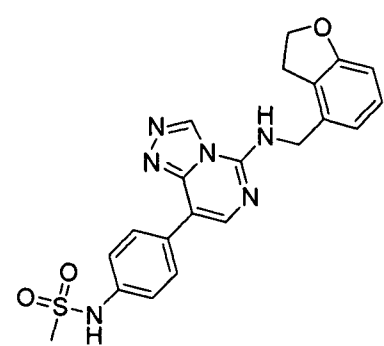
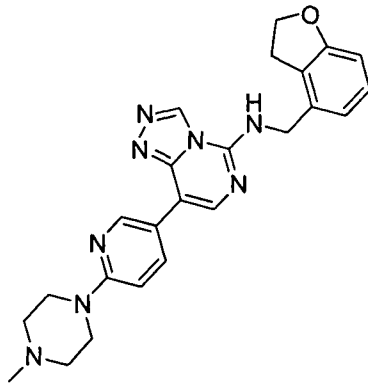
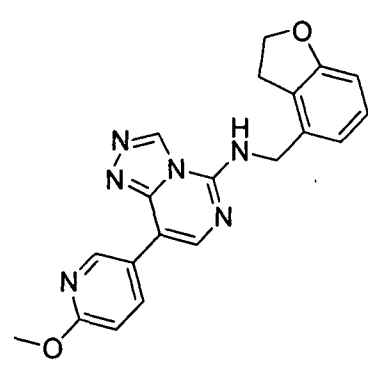
N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*c*]嘧啶-5-胺(**233**)：將**C4.2** (93 mg, 0.2 mmol)於6 mL 1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇中之溶液在Biotage微波反應器中在100℃下加熱1 h。在真空下去除溶劑，從而得到黃色油狀物並藉由製備型HPLC純化，從而得到白色固體狀標題化合物(19%產率，8 mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ ppm 2.19 (s, 3H), .31 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 366.1$ 。

如表2中所鑒定之以下化合物係使用一般程序以及來自上述實例之程序利用適當起始材料及試劑進行製備。

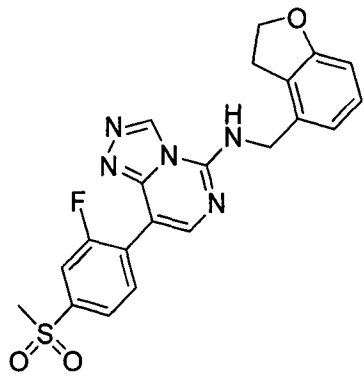
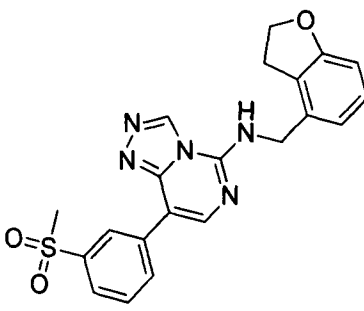
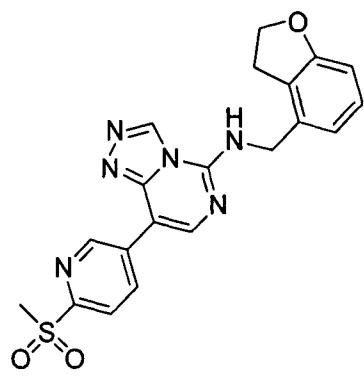
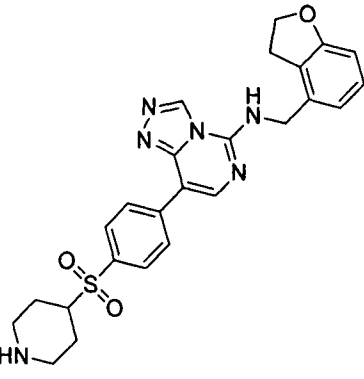
表2

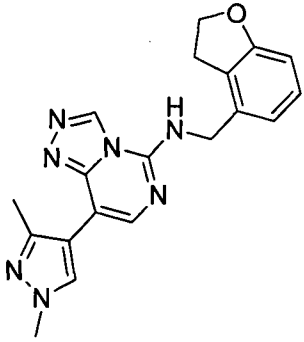
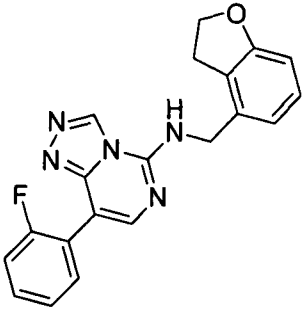
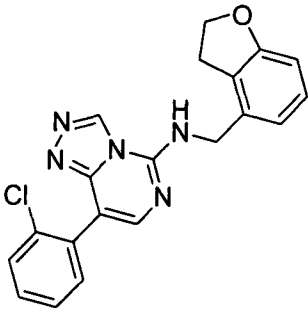
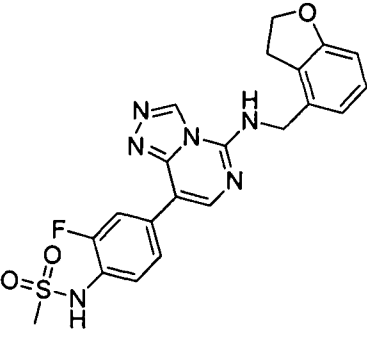
實例 編號	結構	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)或另有指示/ LC-MS數據
11		δ ppm 2.18 (s, 6H), 3.25 (t, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.38 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。LC-MS : $[M+H]^+ = 401.2$
12		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.12 - 3.13 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.47 - 3.48 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 9.32 (s, 1H)。LC-MS : $[M+H]^+ = 421.8$

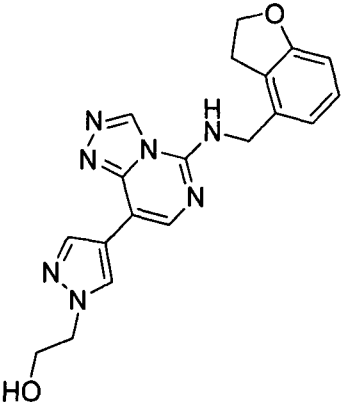
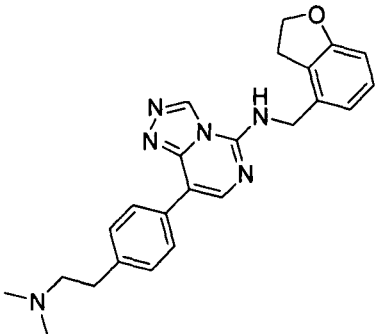
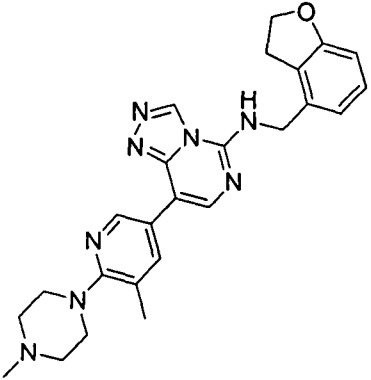
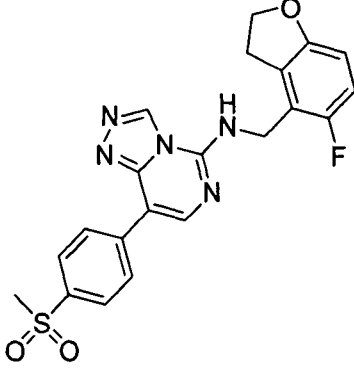
13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.13 - 3.14 (m, 1H), 3.47 - 3.48 (m, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.50 - 7.51 (m, 2H), 7.89 - 7.91 (m, 3H), 9.32 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343.9$
14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.57 - 1.58 (m, 3H), 1.90 - 1.92 (m, 4H), 2.73 - 2.74 (m, 2H), 2.94 - 2.95 (m, 2H), 3.26 - 3.27 (m, 2H), 3.74 - 3.75 (m, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.93 - 7.95 (m, 3H), 9.32 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440.9$
15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.74 (s, 6H), 2.32 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 9.34 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450.8$
16		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.50 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.51 (t, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 9.53 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345.1$
17		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.48 - 3.50 (m, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 8.14 - 8.15 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.59 - 8.61 (m, 2H), 9.34 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ =$

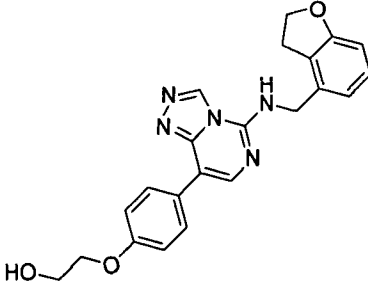
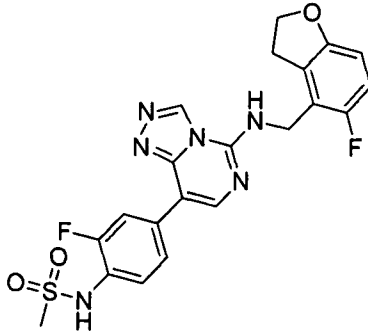
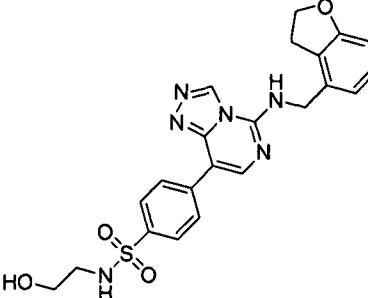
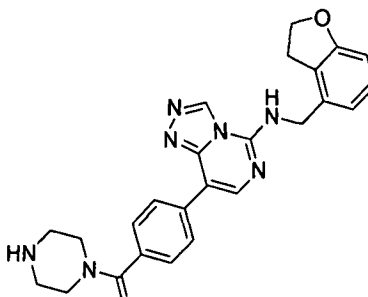
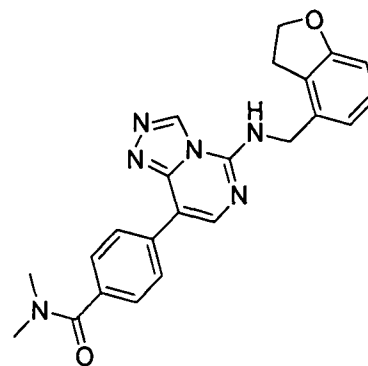
		344.9
18		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.38 (s, 3H), 2.63 - 2.64 (m, 4H), 3.48 - 3.49 (m, 2H), 3.64 - 3.65 (m, 4H), 4.57 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.15 - 8.17 (m, 2H), 9.33 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 442.9
19		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.01 (s, 3H), 3.47 - 3.48 (m, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.91 - 7.92 (m, 3H), 9.31 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 436.8
20		δ ppm 2.22 (s, 3H), 2.41 (s, 4H), 3.23 (t, 2H), 3.54 (s, 4H), 4.54 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.47 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 442.9
21		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3.97 (s, 3H), 4.55 - 4.60 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.90 - 6.94 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 - 8.23 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.32 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 374.9

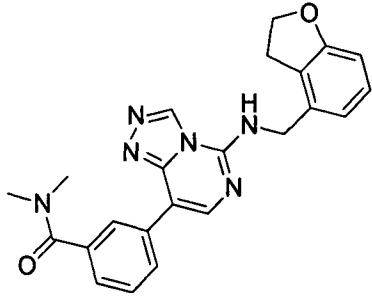
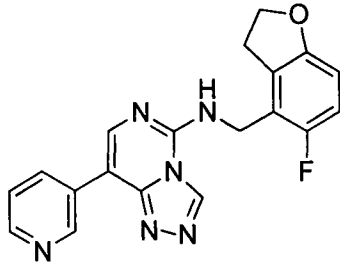
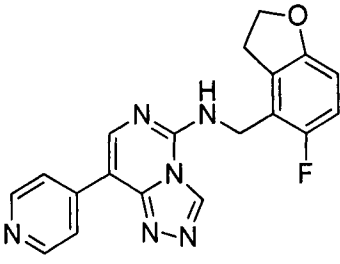
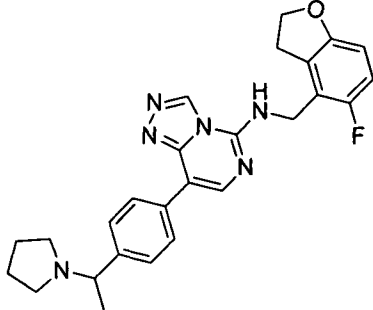
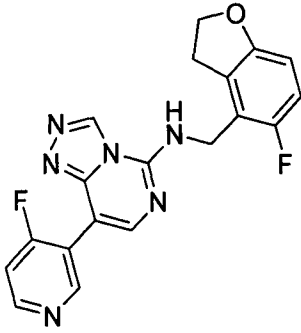
22		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.21 - 1.28 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.85 - 2.91 (m, 1H), 3.41 - 3.42 (m, 1H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.89 - 7.91 (m, 3H), 9.31(s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 414.9
23		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.43 (s, 6H), 3.39 - 3.41(m, 2H), 3.72 - 3.73 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.95 - 7.99 (m, 3H), 9.36 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 419.1
24		δ ppm 2.06 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.68 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.44(s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.45 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 376.2
25		δ ppm 3.23 (t, 2H), 3.91(s, 3H), 4.54 (t, 2H), 4.67 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.66 (t, 1H), 9.47 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 348.1

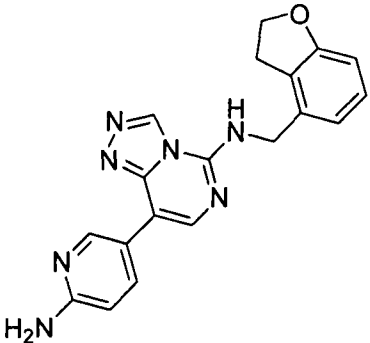
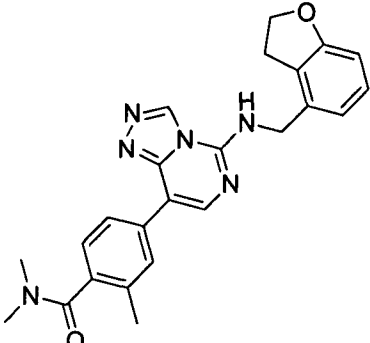
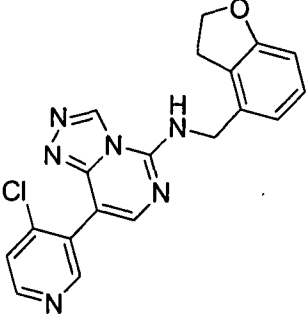
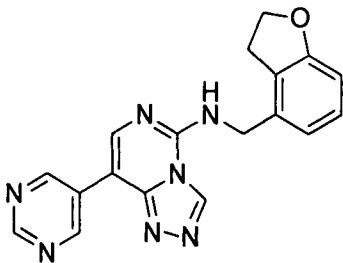
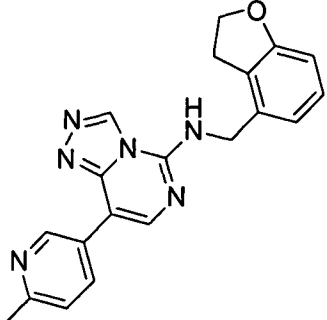
26		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.22 (s, 3H), 3.28 - 3.29 (m, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.13 - 8.16 (m, 1H), 9.35 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440.1$
27		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.24 (s, 3H), 3.35 - 3.36 (m, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.37 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422.1$
28		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.27 - 3.29 (m, 5H), 4.59 (t, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.42 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423.1$
29		δ ppm 1.37 (m, 2H), 1.75 (d, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.96 (d, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 9.05 (s, 1H), 9.55 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491.0$

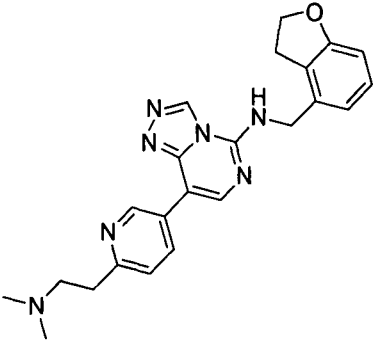
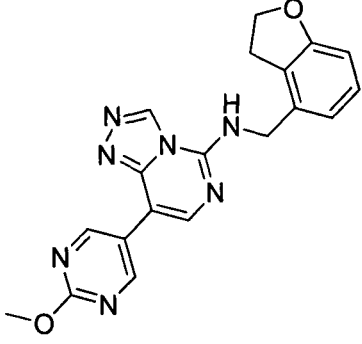
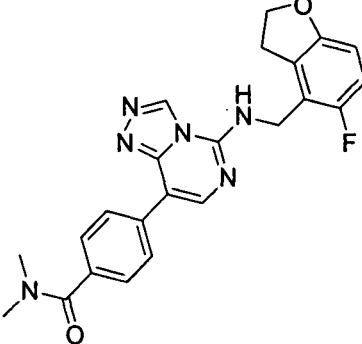
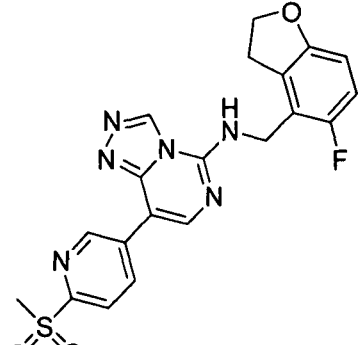
30		δ ppm 2.33 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.54 (t, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.47 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 362.2$
31		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.28 - 3.29 (m, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.76 - 7.78 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 9.36 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 362.1$
32		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.30 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 7.54 - 7.59 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 9.32 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 378.2$
33		δ ppm 3.05 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.52 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 454.9$

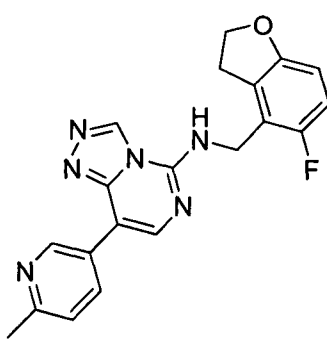
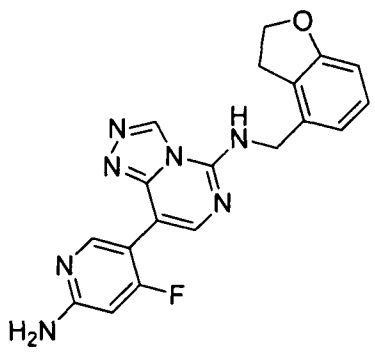
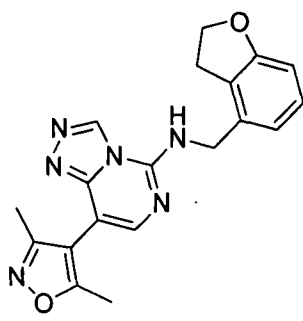
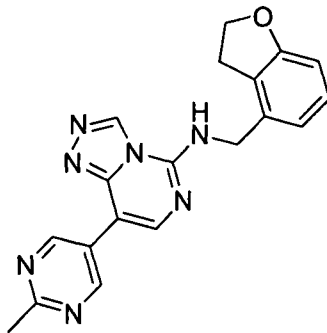
34		δ ppm 3.21 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.45 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 378.2$
35		δ ppm 2.19 (s, 6H), 2.47 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 415.0$
36		δ ppm 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.50 (t, 4H), 3.12 (t, 4H), 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 457.0$
37		δ ppm 3.27 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 9.55 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 440.1$

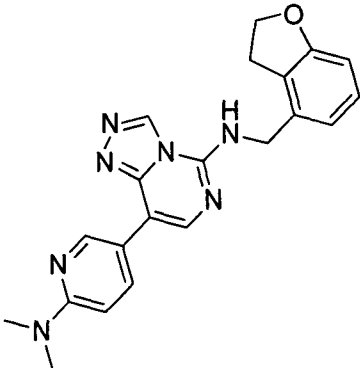
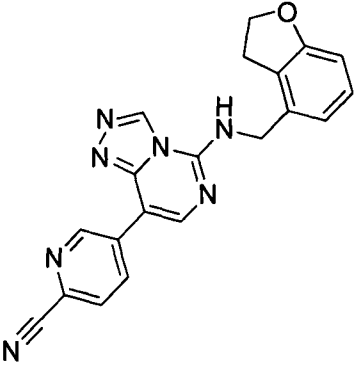
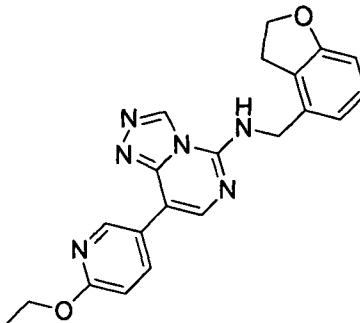
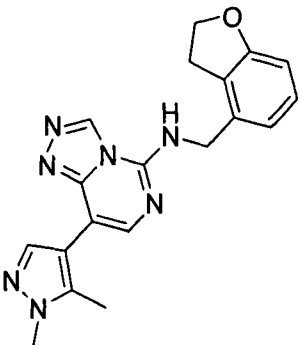
38		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3.25 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.89 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.06 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.4$
39		δ ppm 3.26 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 9.52 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473.2$
40		δ ppm 2.79 - 2.82 (m, 2H), 3.20 - 3.24 (m, 2H), 3.36 - 3.40 (m, 2H), 4.51 - 4.55 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 9.23 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467.1$
41		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.82 - 2.93 (m, 4H), 3.49 - 3.51 (m, 2H), 3.76 - 3.77 (m, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 9.35 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456.2$
42		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.09 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.59 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 9.35 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415.2$

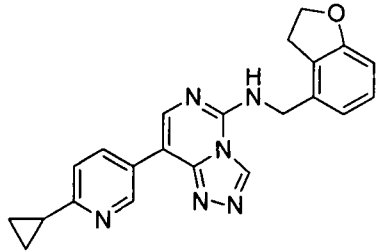
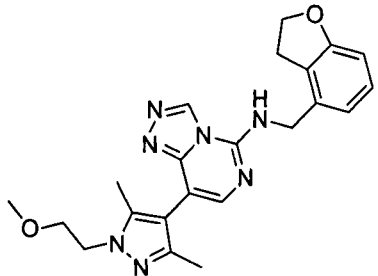
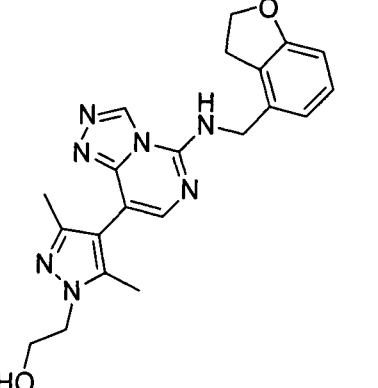
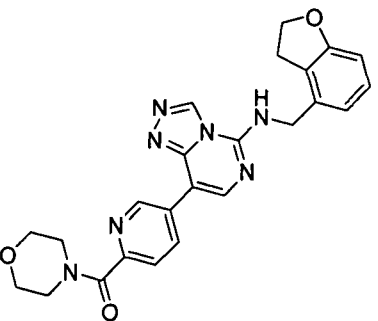
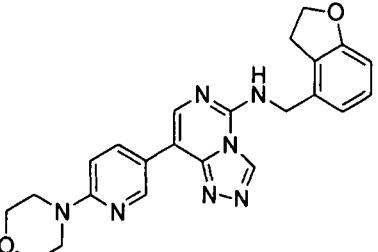
43		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.09 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.59 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 9.35 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415.2$
44		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.41 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.65 - 6.68 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.56 - 7.59 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.44 - 8.47 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.37 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363.1$
45		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.41 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.66 - 6.69 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 8.15 - 8.17 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.60 - 8.62 (m, 2H), 9.38 (s, 1H) • LC-MS : LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363.1$
46		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 1.48 (d, 3H), 1.82-1.85 (m, 4H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.68-2.70 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 3H), 4.60 (t, 2H), 4.83 (s, 2 H), 6.65-6.68 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 9.35 (s, 1 H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.2$
47		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.36 - 3.43 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.66 - 6.69 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.60 - 8.63 (m, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.36 (s, 1H). LC- LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 381.1$

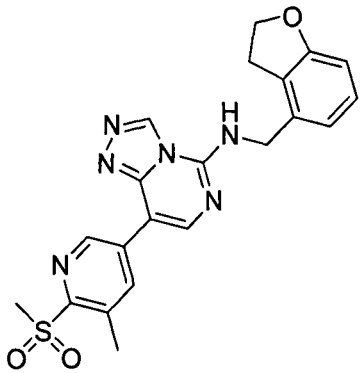
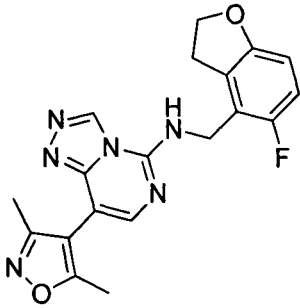
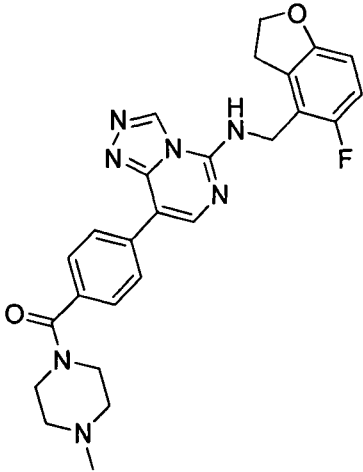
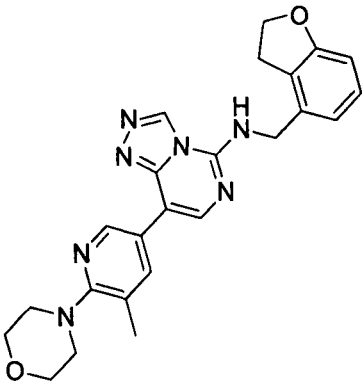
48		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm, 3.15-3.28 (m, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.69 (d, 2H), 6.08 (d, 2H), 6.54 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.05 (q, 1H), 8.66 (d, 2H), 9.48 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360.2$
49		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.26 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.97 (m, 3H), 8.86 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 429.5$
50		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.24 - 3.30 (m, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378.9$
51		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.54 (s, 3H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346.5$
52		δ ppm 2.49 (s, 4H), 3.24 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359.2$

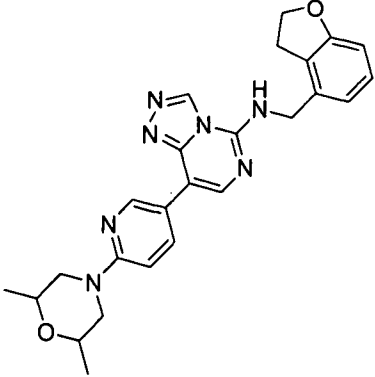
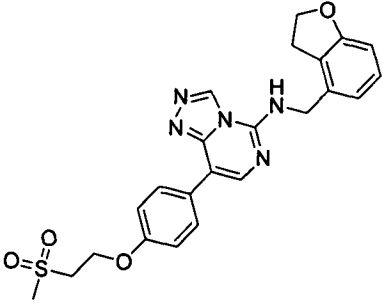
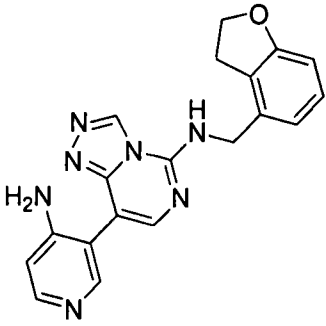
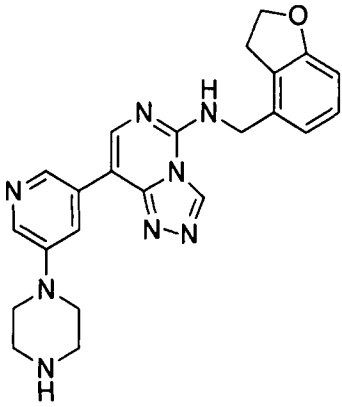
53		δ ppm 2.28 (s, 6H), 2.75 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.95 (m, 1H), 9.30 (m, 1H), 9.52 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 416.2$
54		δ ppm 3.19 - 3.25 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.52 - 4.56 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.68 - 6.70 (d, 1H), 6.86 - 6.88 (d, 1H), 7.05 - 7.08 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 376.3$
55		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.09 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.65 - 6.69 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.06 - 8.08 (m, 3H), 9.36 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 433.2$
56		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.31 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 4.61 (t, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.66 - 6.69 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.42 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 441.1$

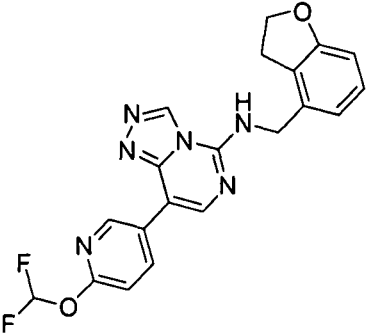
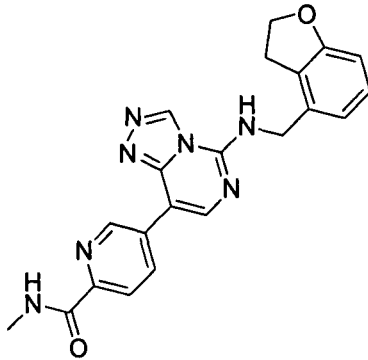
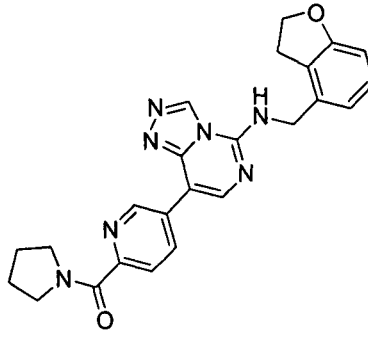
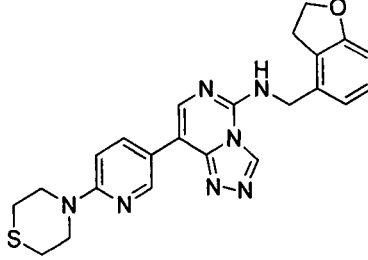
57		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.61 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.65 - 6.68 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.36 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 377.2.
58		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 6.71 (q, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.65 (s, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.47 (s, 1H) • LC-MS[M+H] ⁺ = 378.5
59		δ ppm 2.20 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.48 (s, 1H) • LC-MS[M+H] ⁺ = 363.2
60		δ ppm 2.66 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.39 (s, 2H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 360.0

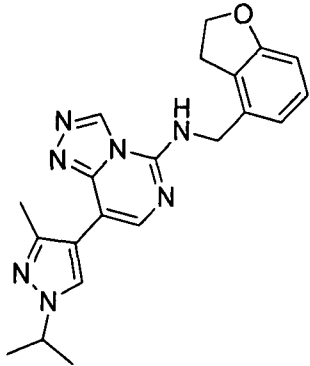
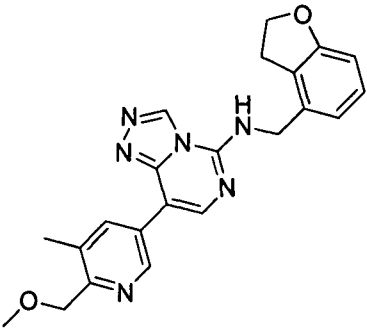
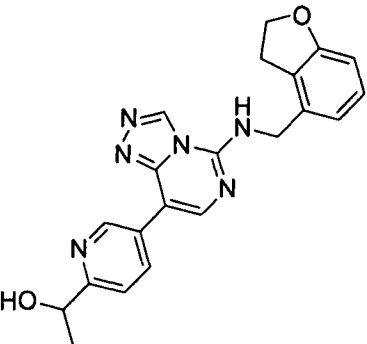
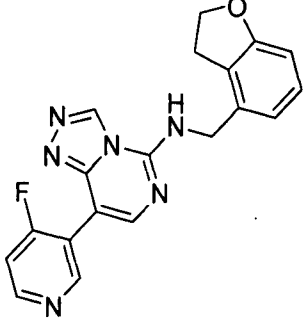
61		δ ppm 3.08 (s, 6H), 3.25 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.80 (d, 2H), 9.49 (s, 1H) . LC-MS : $[M+H]^+ = 388.2$
62		δ ppm 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.86 (q, 1H), 9.08 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.55 (d, 1H) . LC-MS : $[M+H]^+ = 370.1$
63		δ ppm 1.35 (t, 3H), 3.23 (t, 2H), 4.35 (q, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.89 (q, 2H), 7.07 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.39 (q, 1H), 8.56 (d, 2H), 9.50 (s, 1H) . LC-MS : $[M+H]^+ = 389.0$
64		δ ppm 2.36 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.69 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.65 (t, 1H), 9.46 (s, 1H) . LC-MS : $[M+H]^+ = 362.0$

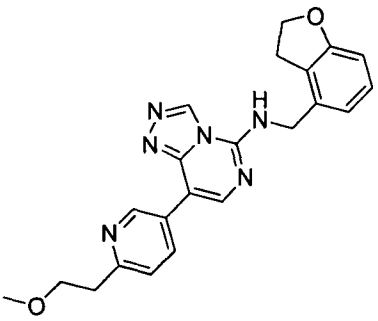
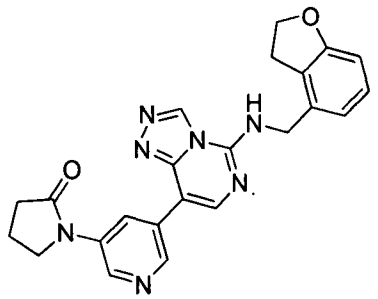
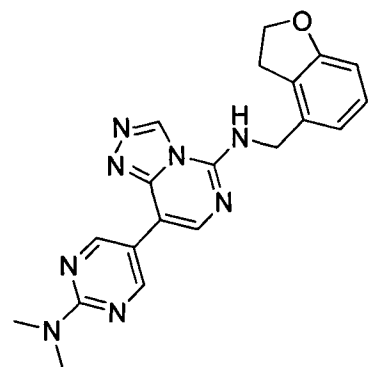
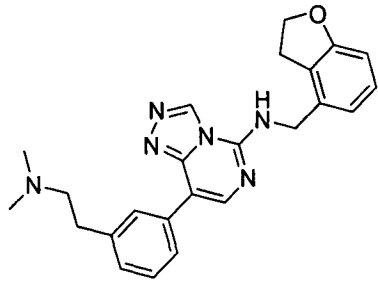
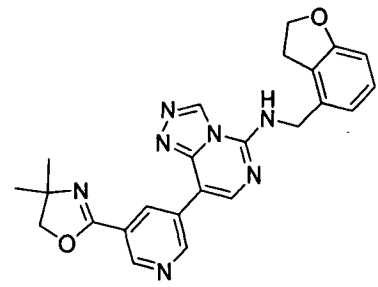
65		δ ppm 0.96-1.00 (m, 4H), 2.15 (t, 1H), 3.24 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.36 (q, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 385.0$
66		δ ppm 2.09 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.27 (t, 5H), 3.69 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.69 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 9.45 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 420.7$
67		δ ppm 2.08 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.27 (q, 2H), 3.74 (q, 2H), 4.07 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.91 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.91(d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 9.15(s, 1H), 9.45 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 406.6$
68		δ ppm 3.25 (t, 2H), 3.57 (d, 4H), 3.68 (s, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.70 (q, 1H), 9.33 (d, 1H), 9.53 (s, 1H) • LC-MS $[M+H]^+ = 458.1$
69		^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.24 (t, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.73 (s, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.86(s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 430.4$

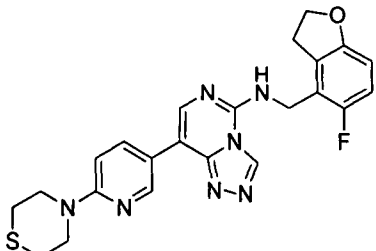
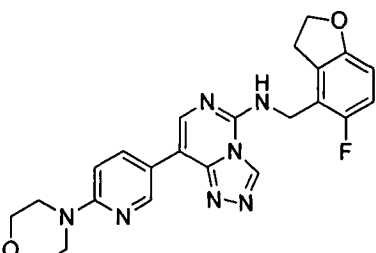
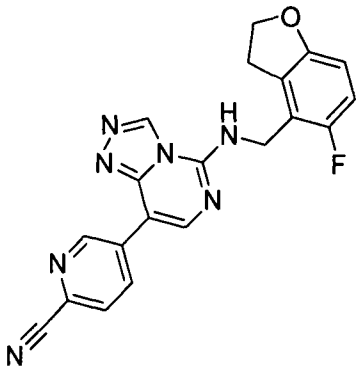
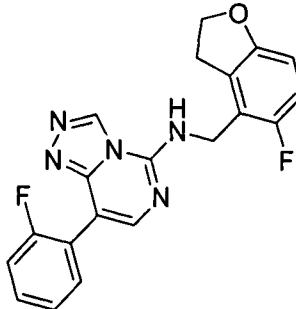
70		δ ppm 2.68 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 9.55 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 437.6$
71		^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.20 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.46 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 381.1$
72		^1H -NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ ppm 2.36 (s, 3H), 2.47 - 2.56 (m, 4H), 3.39 (t, 2H), 3.56 - 3.58 (m, 2H), 3.81 - 3.83 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.65 - 6.68 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.06 - 8.09 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 9.36 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 488.2$
73		δ ppm 2.33 (s, 3H), 3.11 (t, 4H), 3.24 (t, 2H), 3.75 (s, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.80 (d, 2H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 444.5$

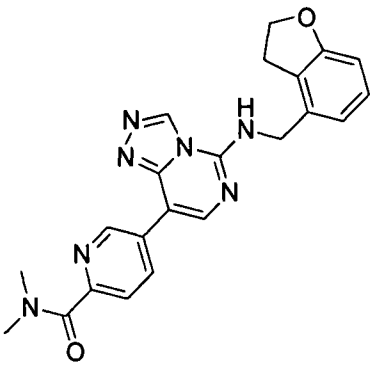
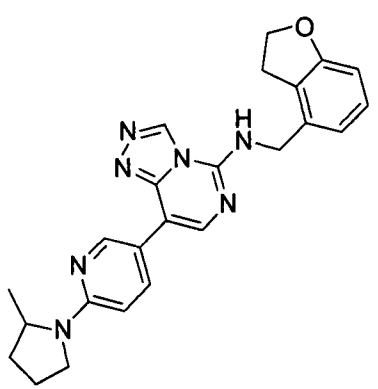
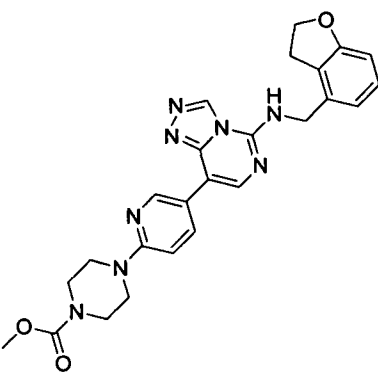
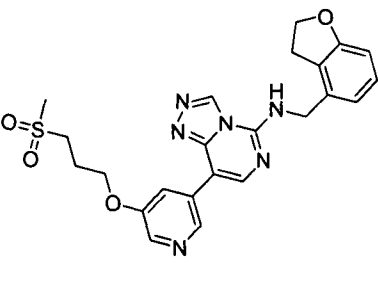
74		δ ppm 1.17 (d, 6H), 2.44 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.21 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 458.6$
75		δ ppm 3.11 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 4.43 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 466.1$
76		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 9.45 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 360.0$
77		δ ppm 2.85 (t, 4H), 3.15 (t, 4H), 3.23 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 429.0$

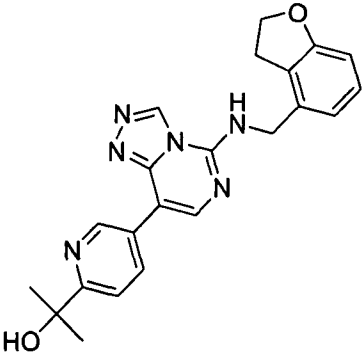
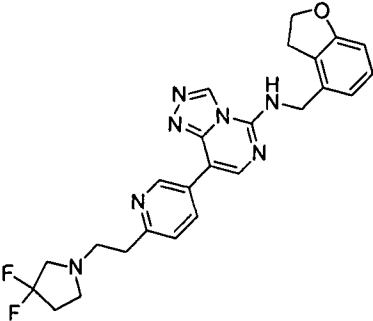
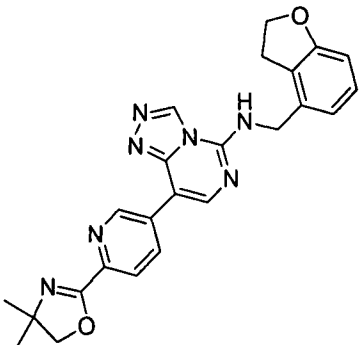
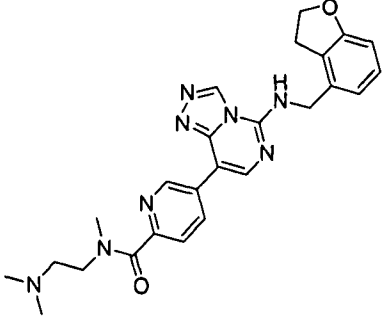
78		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.59 - 7.96 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.52 (s, 1H) . LC-MS : $[M+H]^+$ =411.2
79		$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.84 (d, 3 H), 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 6.71 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H), 8.81 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.39 (d, 1H), 9.54 (s, 1H).) . LC-MS : $[M+H]^+$ = 402.3
80		δ ppm 1.88 (d, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.69 (q, 1H), 9.33 (d, 1H), 9.53 (s, 1H) . LC-MS : $[M+H]^+$ = 442.4
81		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD $_3$ OD) δ ppm 2.67 - 2.70 (m, 4H), 3.29 - 3.31 (m, 2H), 4.01 - 4.04 (m, 4H), 4.59 (t, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.32 (s, 1H) . LC-MS : $[M+H]^+$ = 446.2

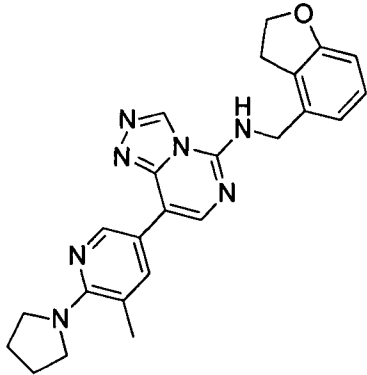
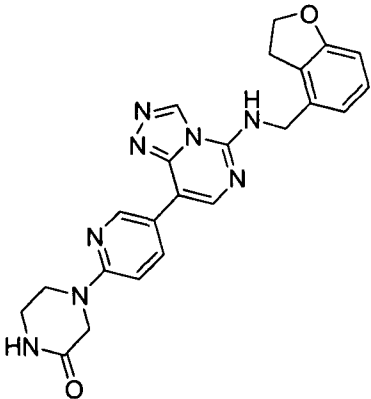
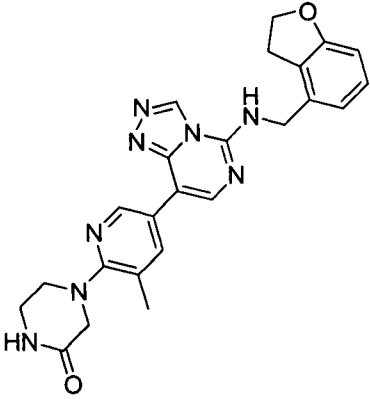
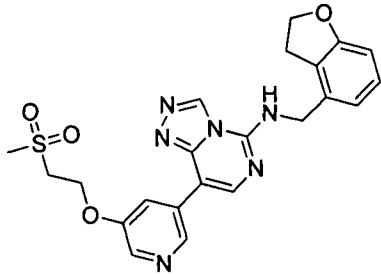
82		¹ H-NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 1.54-1.56 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.27-3.28 (m, 2H), 4.49-4.53 (m, 4 H), 4.78 (s, 2 H), 6.69 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.31 (s, 1 H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 390.2
83		δ ppm 2.42 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 4.53 - 4.58 (m, 4H), 4.73 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.05 (d, 1H), 9.52 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 403.3
84		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.41 (d, 3H), 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.75 - 4.84 (m, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 9.52 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 389.2
85		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 9.02 (d, 2H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 363.2

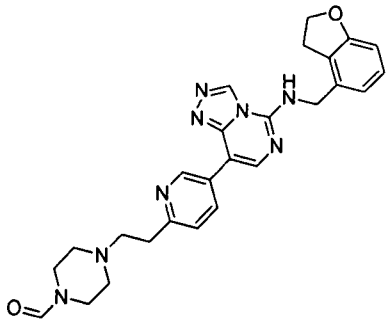
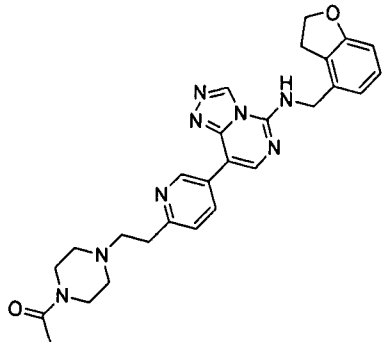
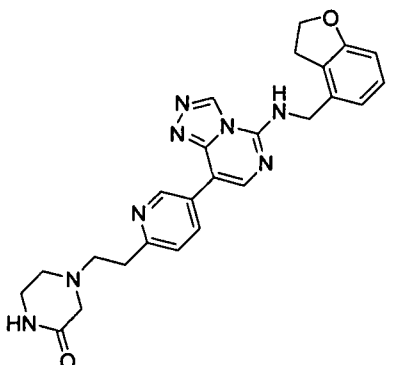
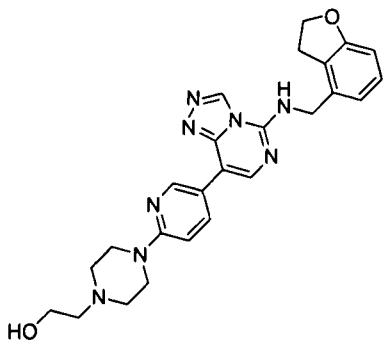
86		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.00 (t, 2H), 3.22 - 3.27 (m, 5H), 3.72 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.52 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403.3$
87		δ ppm 2.14 (t, 3H), 2.55 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.53 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428.2$.
88		δ ppm 3.15 (s, 6H), 3.31 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389.2$
89		δ ppm 2.19 (s, 6H), 2.52 - 2.54 (m, 2H), 2.78 (t, 2 H), 3.25 (t, 2 H), 4.55 (t, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 6.70 (d, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.37 (t, 3 H), 7.90 - 8.00 (m, 3 H), 8.83 (s, 1 H), 9.51 (s, 1 H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415.2$
90		δ ppm 1.34 (s, 6H), 3.26 (t, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.82-9.49 (m, 4H), 9.54 (s, 1H) • LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 442.2$

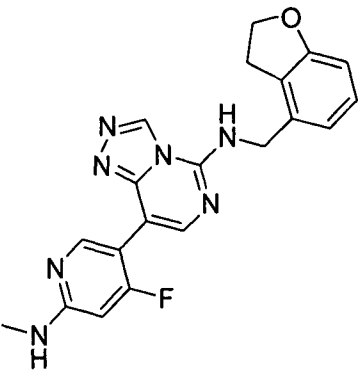
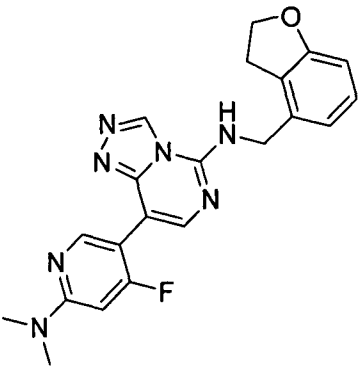
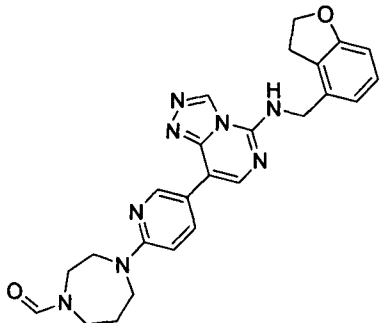
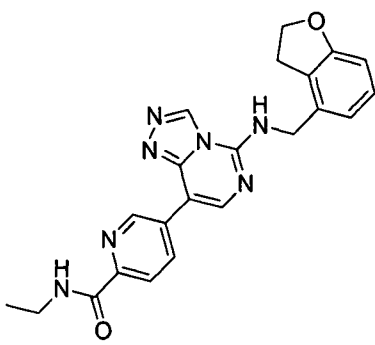
91		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 2.67-2.70 (m, 4H), 3.37-3.39 (m, 2H), 4.01-4.04 (m, 4H), 4.59-4.60 (m, 2H), 4.80-4.82 (m, 2H), 6.65-6.68 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.34 (s, 1 H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464.2$
92		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 3.40-3.42 (m, 2H), 3.55-3.58 (m, 4H), 3.82-3.85 (m, 4H), 4.58-4.62 (m, 2H), 4.80-4.82 (m, 2H), 6.65-6.68 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.35 (s, 1 H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448.2$
93		δ ppm 3.30 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H), 9.06 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.56 (d, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388.1$
94		δ ppm 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.85 (t, 2H), 8.84 (d, 1H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380.0$

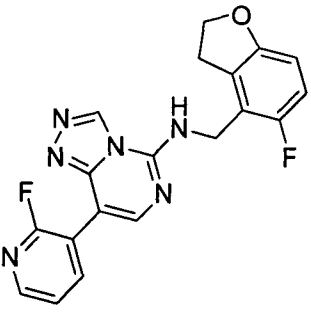
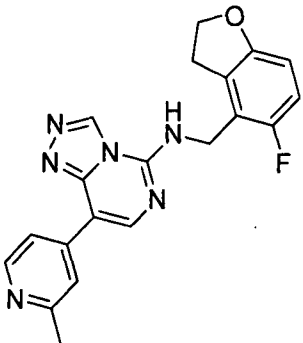
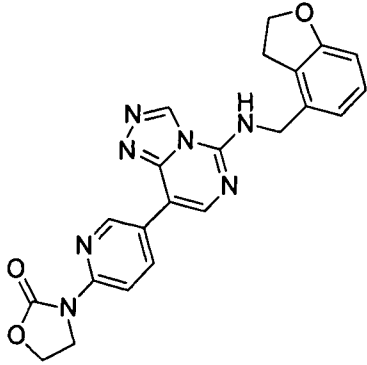
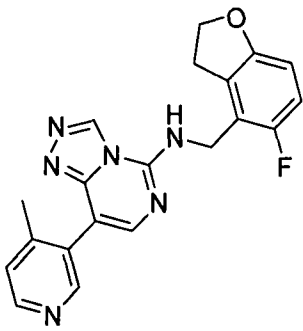
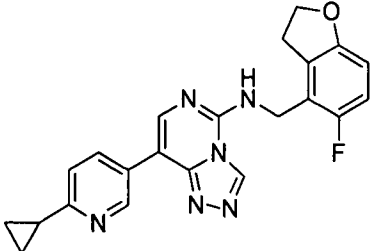
95		δ ppm 3.03 (d, 6H), 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.67 (dd, 1H), 9.02 (t, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.54 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 416.2$
96		δ ppm 1.36 (d, 3H), 1.95 - 1.99 (m, 1H), 2.22 - 2.37 (m, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.62 (dd, 1H), 3.80 (t, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.37 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 428.2$
97		δ ppm 3.23 (t, 2H), 3.57 - 3.64 (m, 11H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.50 (d, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 487.2$
98		δ ppm 2.16 -2.23 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.30 (s, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 9.52 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 481.2$

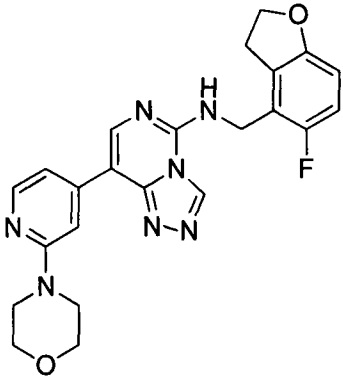
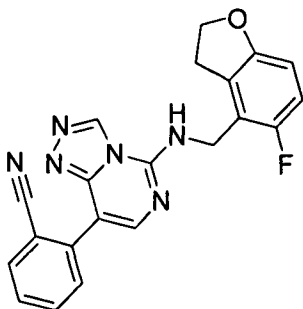
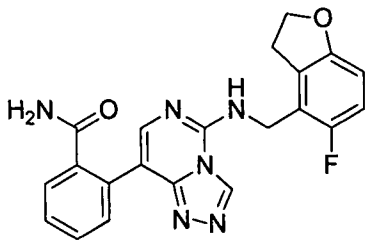
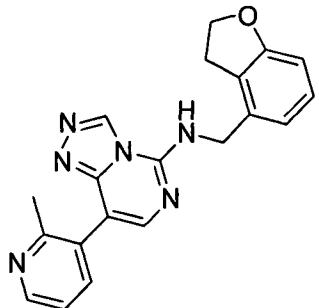
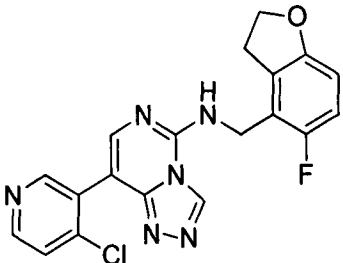
99		δ ppm 1.48 (s, 6H), 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.53 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 403.1$
100		δ ppm 2.18 - 2.27 (m, 2H), 2.73 (d, 2H), 2.84 (d, 2H), 2.88 - 3.00 (m, 4H), 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.54 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 478.2$
101		δ ppm 1.32 (s, 6H), 3.24 (t, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 9.41 (d, 1H), 9.53 (s, 1H), 10.23 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 442.0$
102		δ ppm 2.04 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.52 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 9.04 (t, 1H), 9.32 - 9.34 (m, 1H), 9.56 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 473.0$

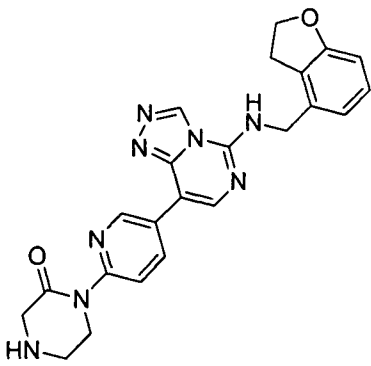
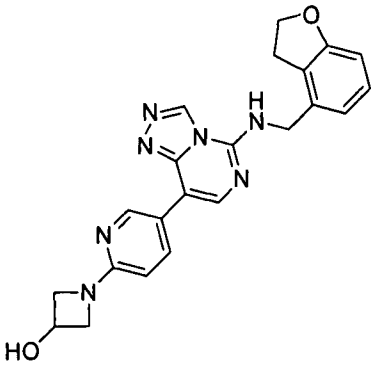
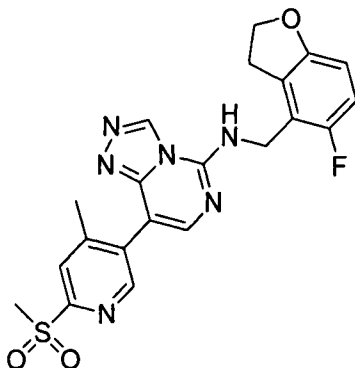
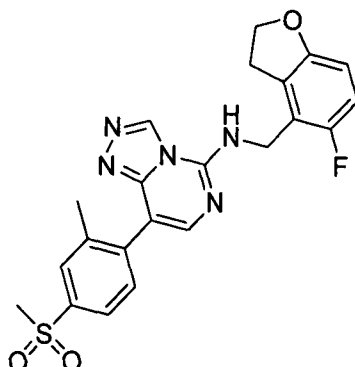
103		δ ppm 1.87 (dd, 4H), 2.38 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 3.53 (t, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.48 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 428.3$
104		δ ppm 2.46 (s, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.06 - 7.09 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 443.1$
105		δ ppm 2.34 (s, 3H), 3.24 (t, 4H), 3.35 (t, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 457.2$
106		δ ppm 3.10 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.51 - 4.56 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 8.16 - 8.23 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.52 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 466.9$

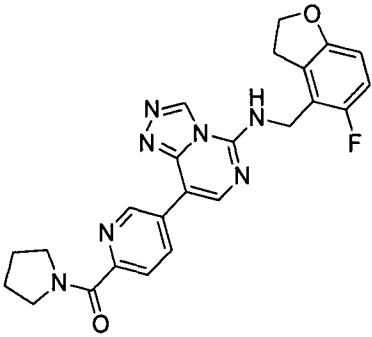
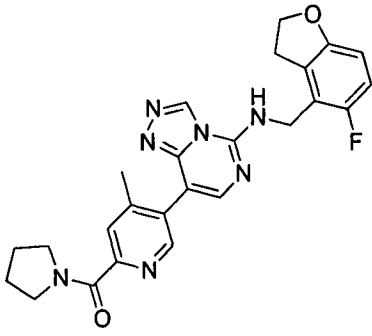
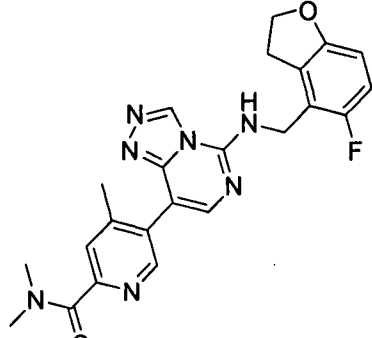
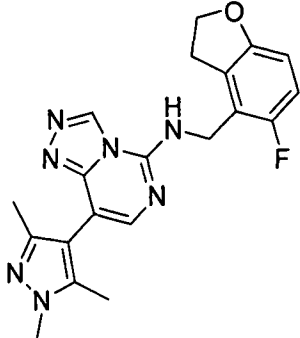
107		δ ppm 2.40-2.48 (m, 4H), 2.74 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.33 - 3.37 (m, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.91 (Brs, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 485.2$
108		δ ppm 1.98 (s, 3H), 2.39 - 2.47 (m, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.37 - 3.44 (m, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.91 (Brs, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 499.2$
109		δ ppm 2.63 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.94 - 3.00 (m, 4H), 3.14 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.91 (Brs, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 471.3$
110		δ ppm 2.44 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.54 - 3.57 (m, 6H), 4.47 (t, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.74 (Brs, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 473.2$

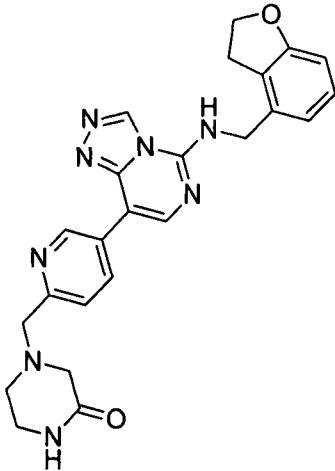
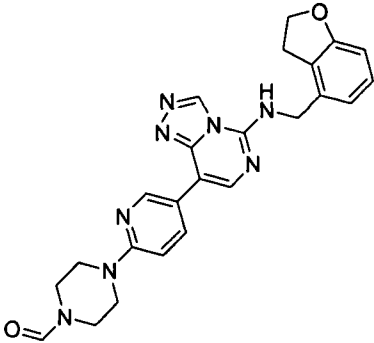
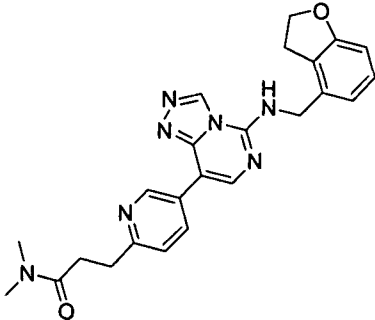
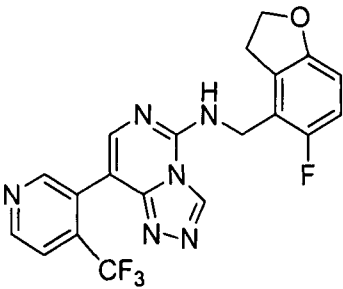
111		δ ppm 2.82 (d, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.35 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.47 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 392.0$
112		δ ppm 3.08 (s, 6H), 3.24 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.47 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 406.2$
113		δ ppm 1.79 - 1.80 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.68 - 3.76 (m, 2H), 3.81 - 3.89 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.21 - 8.24 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.80 (dd, 1H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 471.2$
114		δ ppm 1.15 (t, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.83 (t, 2H), 9.38 (d, 1H), 9.55 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 416.0$

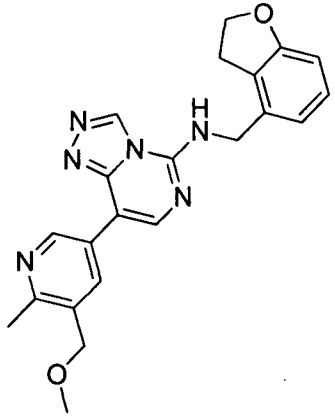
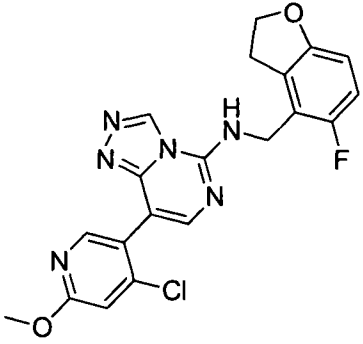
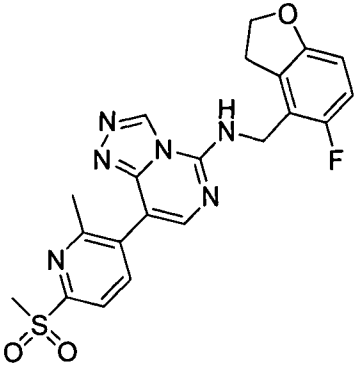
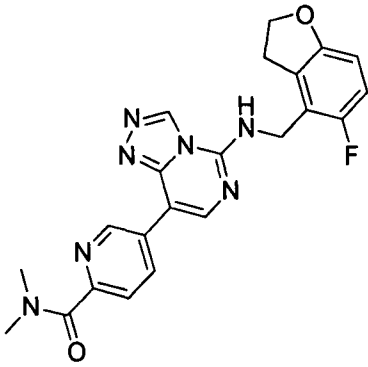
115		δ ppm 3.13 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.51 (td, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 381.0$
116		δ ppm 2.51 (t, 3H), 3.29 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 376.9$
117		δ ppm 3.23 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 4.54 (t, 4H), 4.71 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) ; LC-MS : $[M+H]^+ = 430.2$
118		δ ppm 2.24 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.48 (t, 2H), 9.48 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 377.2$
119		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 1.04 (dt, 2H), 1.09 (dt, 3H), 2.22 (s, 4H), 3.41 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.84 (d, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.94 (d, 1H),

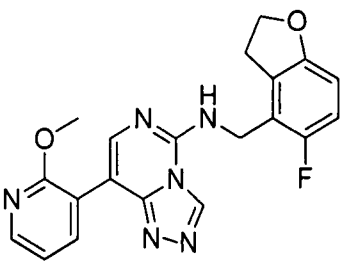
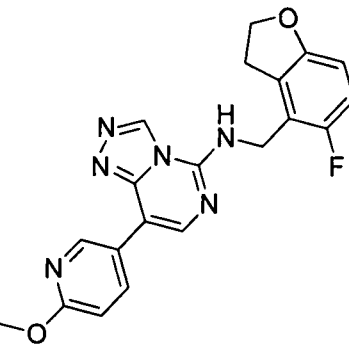
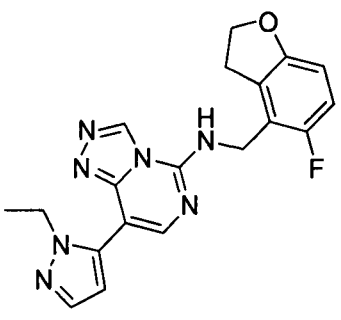
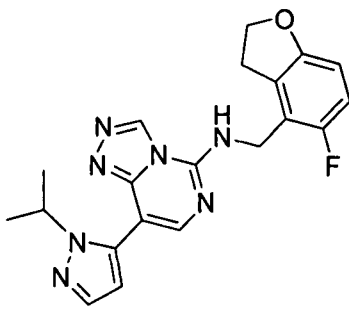
		9.36 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 403.2$
120		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3.41 (t, 2H), 3.55 - 3.59 (m, 4H), 3.83 - 3.87 (m, 4H), 4.61 (t, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.84 - 6.91 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.17 - 8.21 (m, 2H), 9.36 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 448.0$
121		δ ppm 3.32 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.71 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.45 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 387.0$
122		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3.41 (d, 3H), 4.61 (t, 2H), 4.87 (d, 2H), 5.52 (s, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.86 - 6.95 (m, 1H), 7.56 - 7.65 (m, 2H), 7.78 - 7.88 (m, 2H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 9.37 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 405.0$
123		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 2.49 (s, 3H), 3.34 - 3.36 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H) LC-MS : $[M+H]^+ = 359.0$
124		δ ppm 3.32 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.72 (d, 2H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 397.1$

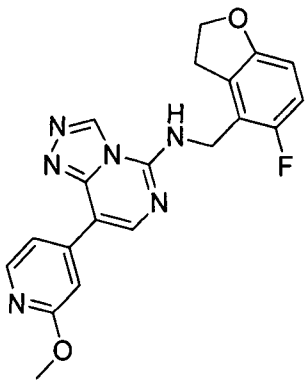
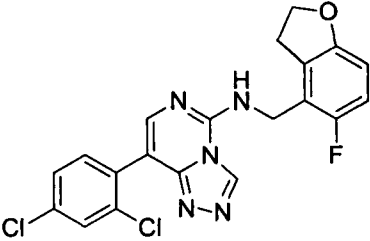
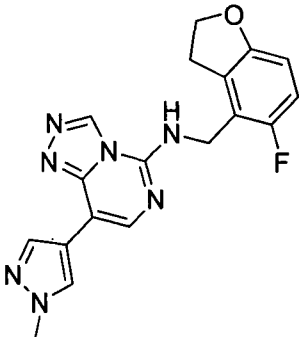
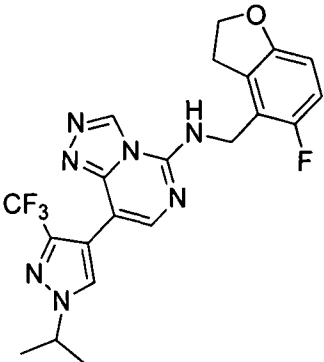
125		δ ppm 3.05 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.53 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 443.2$
126		δ ppm 3.24 (t, 2H), 3.71 (q, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.53 - 4.61 (m, 3H), 4.70 (d, 2H), 5.69 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.74 - 8.76 (m, 2H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 416.2$
127		δ ppm 2.41 (s, 3H), 3.35 (t, 5H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.72 (d, 2H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 455.1$
128		δ ppm 2.33 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.73 (t, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 454.1$

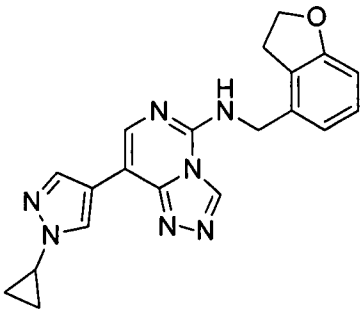
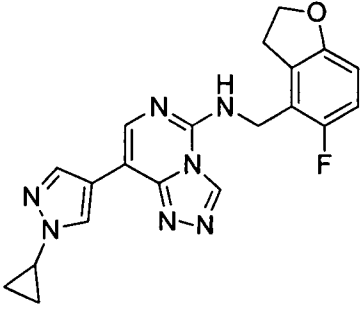
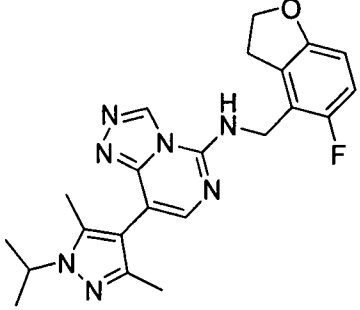
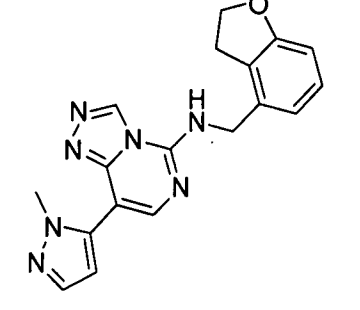
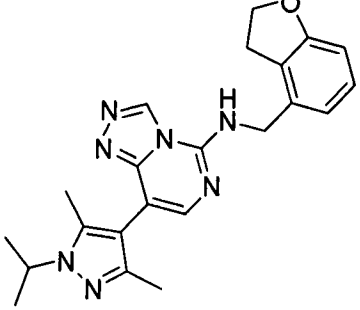
129		δ ppm 1.87 (t, 4H), 3.34 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.68 (dd, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.36 (d, 1H), 9.53 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 460.2$
130		δ ppm 1.83 - 1.88 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 474.1$
131		δ ppm 2.30 (s, 3H), 3.03 (d, 6H), 3.37 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 448.2$
132		δ ppm 2.07 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.58 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.54 (t, 1H), 9.43 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 394.2$

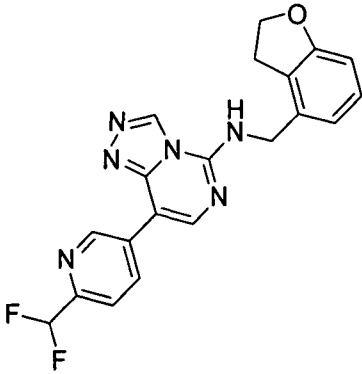
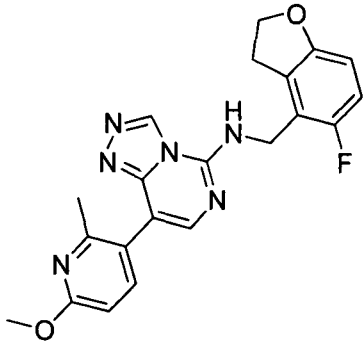
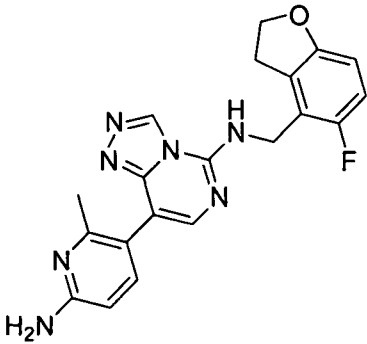
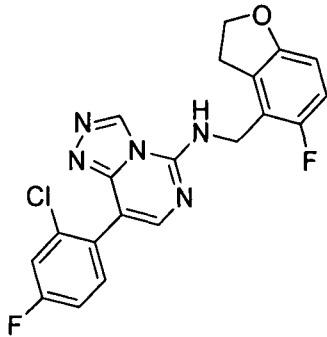
133		δ ppm 2.64 (t, 2H), 3.02 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.72 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.21 (d, 1H), 9.52 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 457.2$
134		δ ppm 3.24 (t, 2H), 3.50 - 3.62 (m, 8H), 4.55 (t, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.00 - 7.08 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.44 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 457.2$
135		δ ppm 2.76 - 2.82 (m, 5H), 2.98 - 3.02 (m, 5H), 3.22 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 444.0$
136		δ ppm 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.96 (dd, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.54 (d, 2H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 431.1$

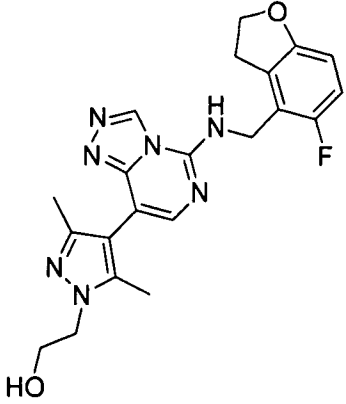
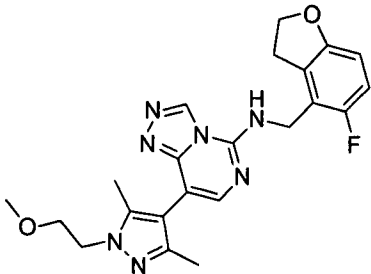
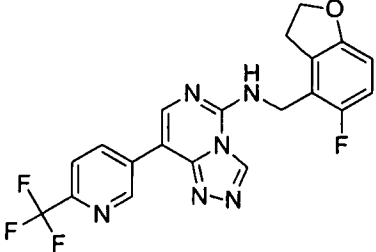
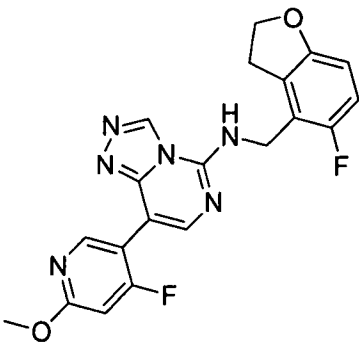
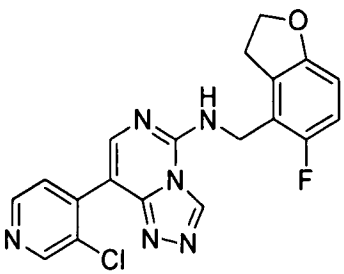
137		δ ppm 2.49 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.53 (t, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.90 (t, 1H), 9.03 (d, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 403.2$
138		δ ppm 3.36 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.57 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.82 (Brs, 1H), 9.48 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 427.0$
139		δ ppm 2.54 (s, 3H), 3.24 - 3.34 (m, 5H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 454.9$
140		δ ppm 2.50 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 434.1$

141		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3.38 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.56 - 4.60 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.62 - 6.68 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H), 9.30 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393.0$
142		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3.34 - 3.40 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.58 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.32 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393.0$
143		δ ppm 1.34 (t, $J=7.18$ Hz, 3H) 3.29 - 3.38 (m, 2H) 4.17 (q, $J=7.15$ Hz, 2H) 4.60 (t, $J=8.72$ Hz, 2H) 4.76 (s, 2H) 6.40 - 6.50 (m, 1H) 6.75 (dd, $J=8.63, 3.80$ Hz, 1H) 7.00 (t, $J=9.44$ Hz, 1H) 7.55 - 7.62 (m, 1H) 7.72 (s, 1H) 9.44 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379.9$
144		δ ppm 1.31-1.39 (m, 6H), 3.39 (m, 2H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 4.56 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.36 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=8.7, 3.9$ Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 7.57 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 9.48 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394.0$

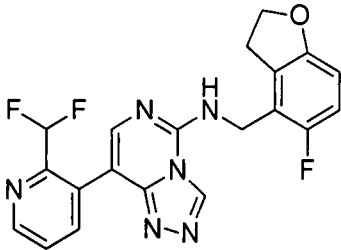
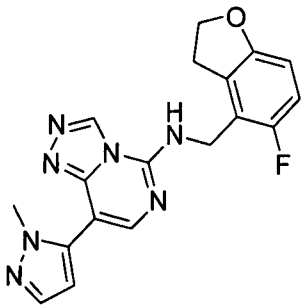
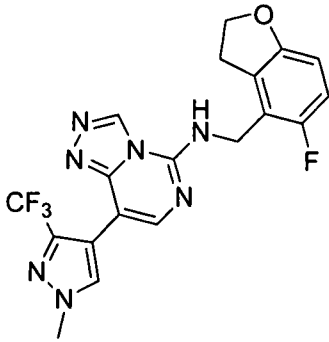
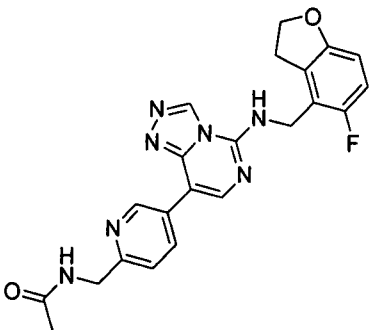
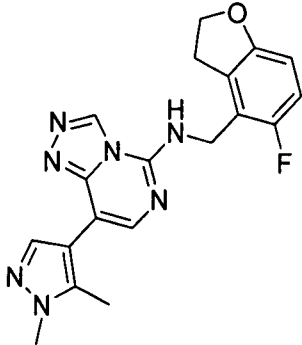
145		δ ppm 3.31 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.71 (q, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.77 (t, 2H), 8.21 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 393.2$
146		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3.38 (t, 2H), 4.58 (td, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.81 - 6.89 (m, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 7.55 (ddd, 2H), 7.61 - 7.66 (m, 2H), 7.91 - 7.95 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 9.33 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ : [M+H]^+ = 429.9$
147		δ ppm 3.25 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.54 (t, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.46 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 366.1$
148		δ ppm 1.50 (d, 6H), 3.30 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 3H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.48 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 462.0$

149		δ ppm 1.00 -1.09 (m, 4H), 3.23 (t, 2H), 3.81 (dd, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.68 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.47 (s, 1H) ◦ LC-MS : $[M+H]^+ = 374.2$
150		δ ppm 0.97 -1.09 (m, 4H), 3.30 (t, 2H), 3.79 - 3.83 (m, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.46 (s, 1H) ◦ LC-MS : $[M+H]^+ = 392.2$
151		δ ppm 1.39 (d, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.48 - 4.58 (m, 3H), 4.70 (d, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.54 (t, 1H), 9.44 (s, 1H) ◦ LC-MS : $[M+H]^+ = 422.2$
152		δ ppm 3.25 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.50 (s, 1H) ◦ LC-MS : $[M+H]^+ = 348.2$
153		δ ppm 1.39 (d, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 4.46 - 4.57 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.45 (s, 1H) ◦ LC-MS : $[M+H]^+ = 404.2$

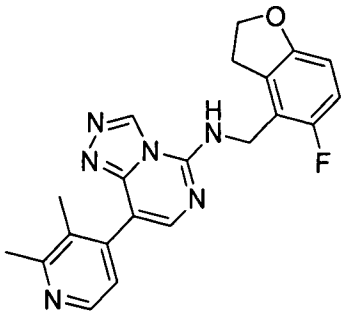
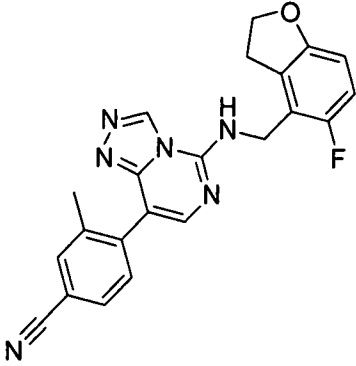
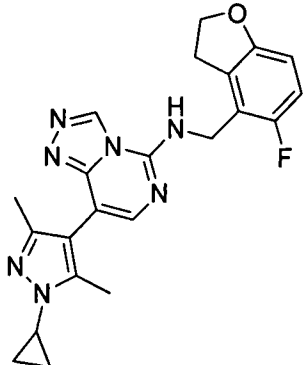
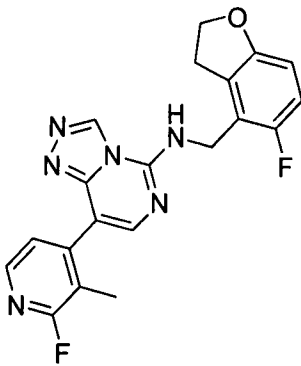
154		δ ppm 3.25 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.02 - 7.16 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.77 (dd, 1H), 9.05 (t, 1H), 9.41 (d, 1H), 9.54 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 395.1$
155		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 2.35 (s, 3H), 3.36 - 3.42 (m, 2H), 3.94 (s, 4H), 4.57 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.62 - 6.67 (m, 1H), 6.68 - 6.74 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 9.31 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 407.0$
156		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 2.25 (s, 3H), 3.36 - 3.41 (m, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.83 - 6.89 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 9.29 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 392.0$
157		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3.39 (t, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.20 (td, 2.9 Hz, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 1H), 9.31 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 414.0$

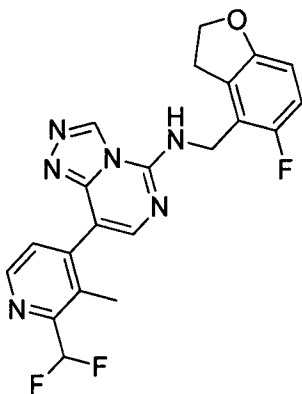
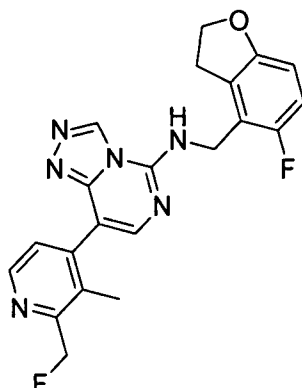
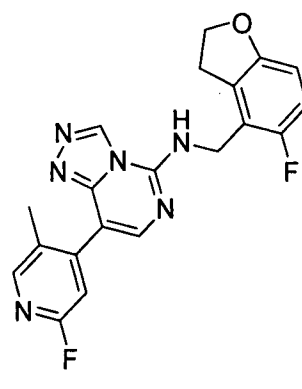
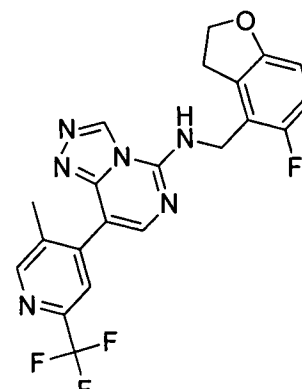
158		δ ppm 2.08 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.73 (dd, 3H), 4.06 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 4.93 (t, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.44 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 424.2$
159		δ ppm 2.08 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.70 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.55 (t, 1H), 9.43 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 438.2$
160		δ ppm 3.33 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.54 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 431.2$
161		δ ppm 3.30 - 3.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.57 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.92 - 6.99 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.48 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 411.2$
162		δ ppm 3.28 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 397.1$

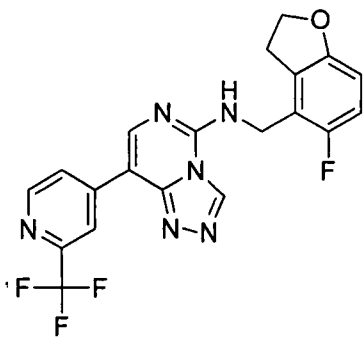
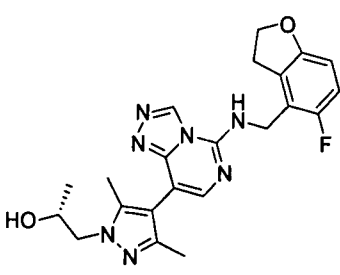
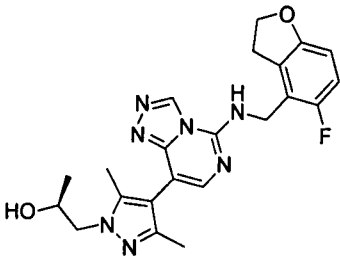
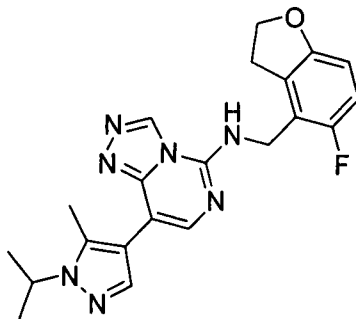
163		δ ppm 2.25 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 377.1$
164		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 2.42 (d, 3H), 3.44 (t, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.85 (s, 3H), 6.63 - 6.74 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 9.36 (d, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 395.0$
165		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 2.25 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 9.34 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 394.0$
166		^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 3.42 (t, 2H), 4.62 (td, 2H), 4.87 (d, 3H), 6.66 - 6.72 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.36 (d, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 431.1$
167		δ ppm 2.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.47 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 391.1$

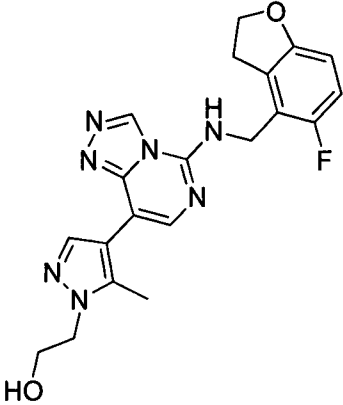
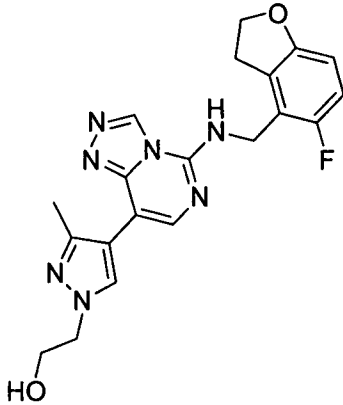
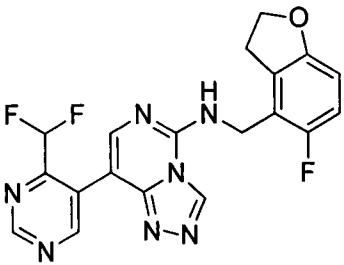
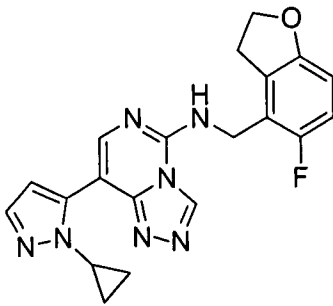
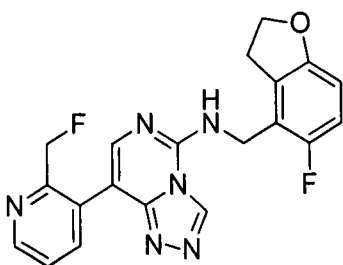
168		δ ppm 3.37 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.72-7.06 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.78 (d, 2H), 8.83 (d, 2H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 413.2$
169		δ ppm 3.32 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 366.2$
170		δ ppm 3.30 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.48 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 434.1$
171		δ ppm 1.93 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.72 (dd, 2H), 6.97 (t, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.52 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 434.3$
172		δ ppm 2.37 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.45 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 380.2$

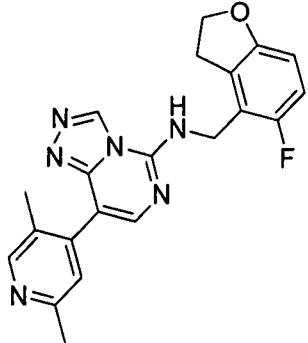
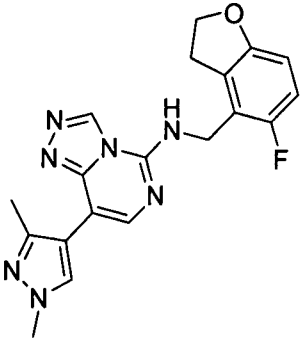
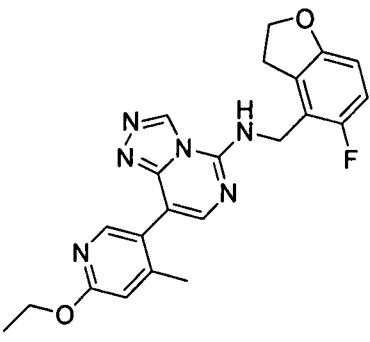
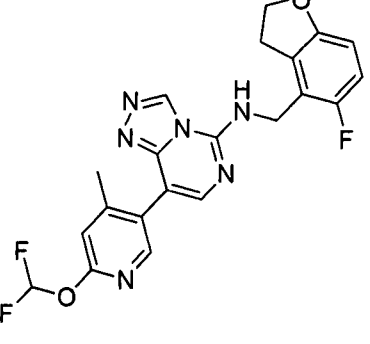
173		δ ppm 0.93 - 1.03 (m, 4H), 2.09 - 2.13 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (d, 2H), 6.72 (q, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.709 (t, 1H), 9.46 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 417.3$
174		δ ppm 3.31 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (q, 1H), 6.96 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 394.2$
175		δ ppm 2.36 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.43 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 408.2$
176		δ ppm 2.45 (s, 3H), 3.26 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 378.2$

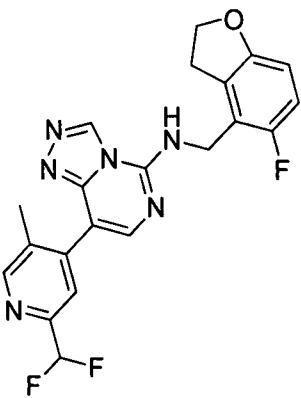
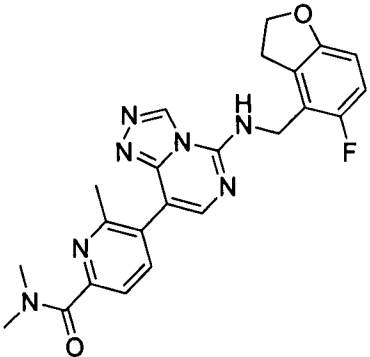
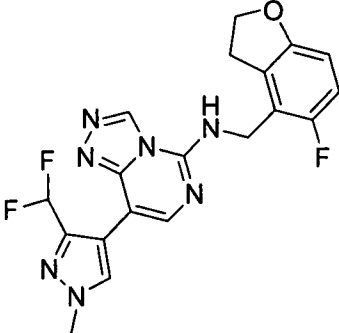
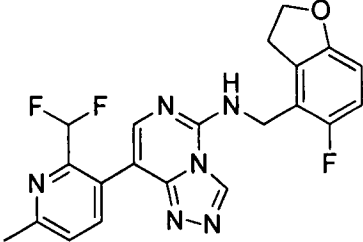
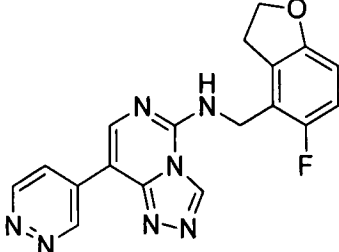
177		δ ppm 2.14 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.68 (q, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.31(s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 391.2$
178		δ ppm 2.34 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.85 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 9.38 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 401.0$
179		δ ppm 0.97 - 1.04 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.48 - 3.51 (m, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.68 (d, 2H), 6.72 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.54 (t, 1H), 9.42 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 420.3$
180		δ ppm 2.17 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 395.1$

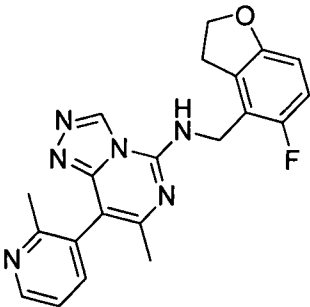
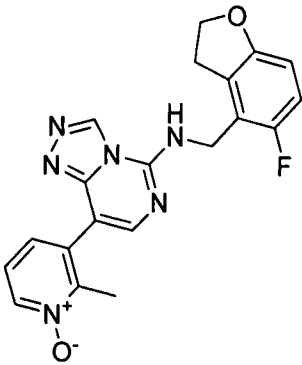
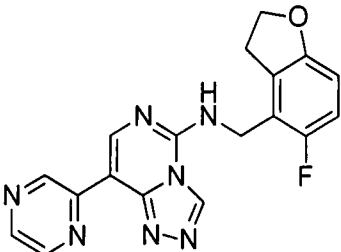
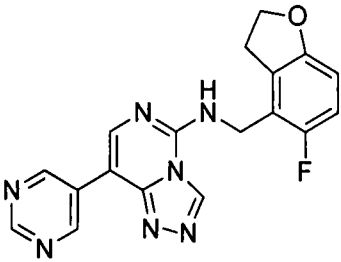
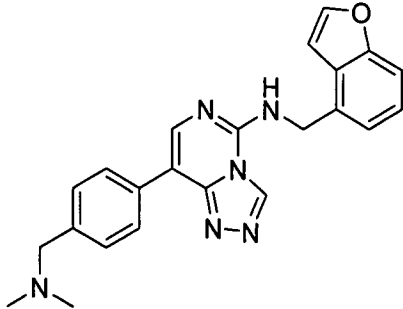
181		¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 2.43 (t, 3H), 3.46 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.87 - 4.89 (m, 3H), 6.71 (dd, 1H), 6.83 - 7.00 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.39 (s, 1H) ° LC-MS : [M+H] ⁺ = 427.0
182		¹ H NMR (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 2.36 (d, 3H), 3.46 (t, 2H), 4.64 (t, 2H), 4.88 (d, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.86 - 6.97 (m, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.39 (s, 1H) ° LC-MS : [M+H] ⁺ = 409.0
183		δ ppm 2.23 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) ° LC-MS : [M+H] ⁺ = 395.2
184		δ ppm 2.37 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.94 (t, 1H), 9.51 (s, 1H) ° LC-MS : [M+H] ⁺ = 445.1

185		δ ppm 3.35 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.54 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 431.1$
186		δ ppm 1.10 (d, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.87 - 3.92 (m, 2H), 3.96 - 4.00 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.91 (d, 1H), 6.72 (q, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.42 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 438.2$
187		δ ppm 1.10 (d, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.89 - 3.93 (m, 2H), 3.96 - 4.00 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.91 (d, 1H), 6.71 (q, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.53 (t, 1H), 9.43 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 438.2$
188		δ ppm 1.41 (d, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.59 - 4.63 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.71 (q, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 9.46 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 408.3$

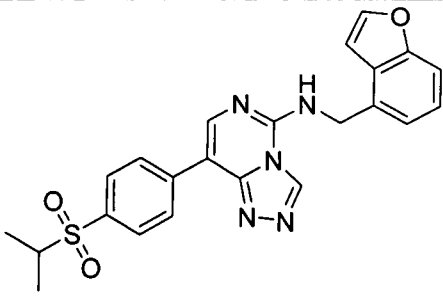
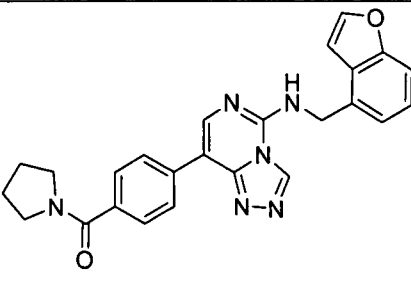
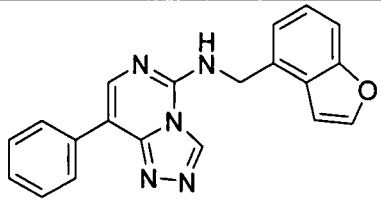
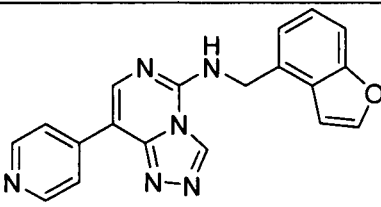
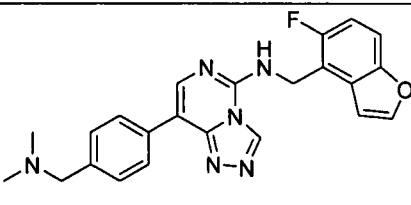
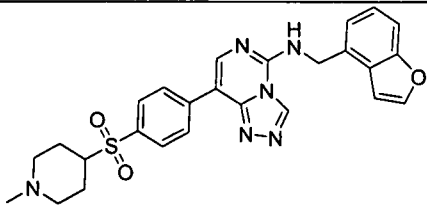
189		δ ppm 2.38 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 3.31 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.46 (s, 1H) ° LC-MS : $[M+H]^+ = 410.2$
190		δ ppm 2.36 (s, 3H), 3.30 (t, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.46 (s, 1H) ° LC-MS : $[M+H]^+ = 410.2$
191		δ ppm 3.37 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.90 - 7.21 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) ° LC-MS : $[M+H]^+ = 414.1$
192		δ ppm 0.84 - 0.86 (m, 2H), 0.95 - 0.97 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.77 - 3.80 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.71 (q, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.83 (t, 1H), 9.49 (s, 1H) ° LC-MS : $[M+H]^+ = 392.2$
193		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.32 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.44 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.55 - 7.57 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.48 (s, 1H) °

		LC-MS : [M+H] ⁺ = 395.1
194		¹ H-NMR(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.18 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 391.2
195		¹ H-NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.35 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.46 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 380.2
196		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.34 (t, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 4.34 (dd, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.46 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 421.3
197		¹ HNMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.27 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.61 - 7.90 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.77 (t, 1H), 9.48 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 443.1

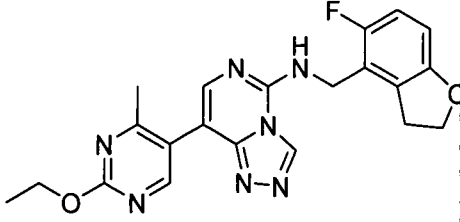
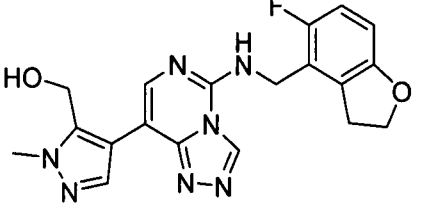
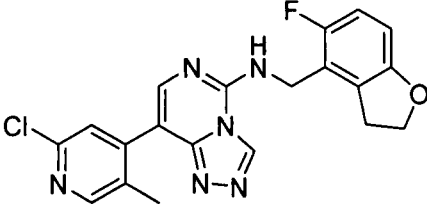
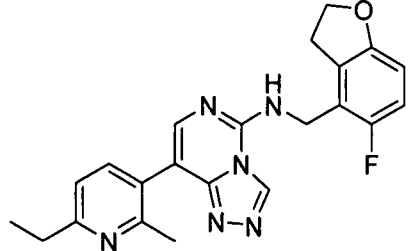
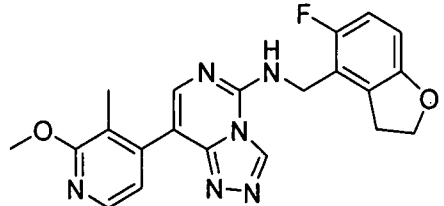
198		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2.33 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.87 - 7.09 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427.4$
199		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2.44 (s, 3H), 3.03 (d, 6H), 3.35 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.49 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448.2$
200		δ ppm 3.34 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.71 (q, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.90 (s, 0.25H), 6.95 (t, 1H), 7.01 (s, 0.5H), 7.12 (s, 0.25H), 7.83 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416.1$
201		$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2.61 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.71 - 6.99 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.48 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427.2$
202		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.27 (t, 2H), 3.43 (d, 2H), 4.51 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.89 (t, 1H), 8.35 - 8.52 (m, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.97 (s, 1H) LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363.9$

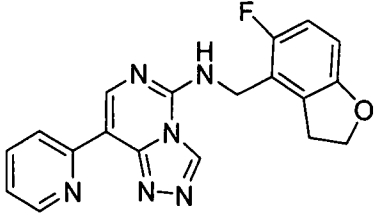
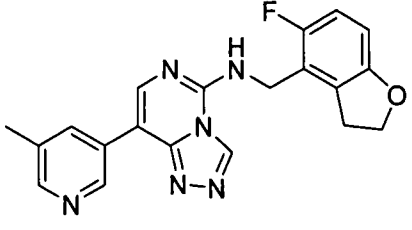
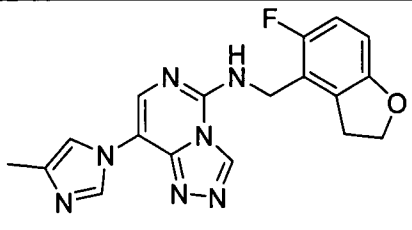
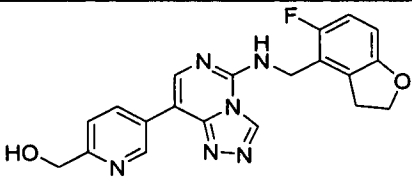
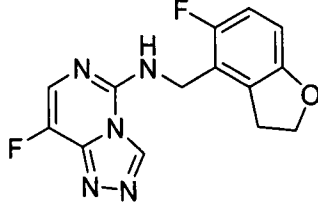
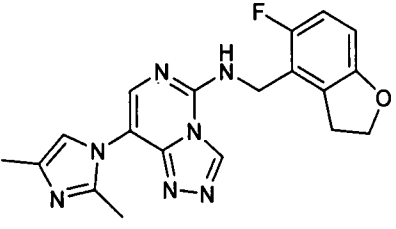
203		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.08 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.58 (t, 2H), 4.63 - 4.73 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.91 - 7.02 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.38 (s, 1H) LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390.9$
204		^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.25 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.36 - 7.38 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.48 (s, 1H) . LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393.1$
205		^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.28 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.71 (t, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.93 (d, 1H) ; LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 364.1$
206		δ ppm 3.29 (br. s., 2H), 4.54 (t, $J=8.72$ Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.70 (dd, $J=3.86$, 8.63 Hz, 1H), 6.95 (t, $J=9.44$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.53 (s, 2H) . LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363.9$
208		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 2.28 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (dt, 2H), 7.45 (t, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 9.30 (s, 1H) .LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398.9$

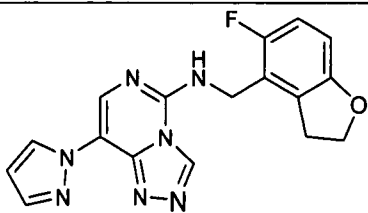
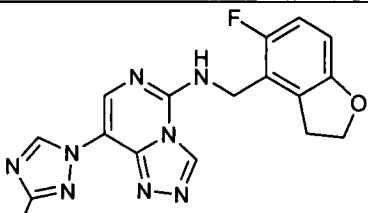
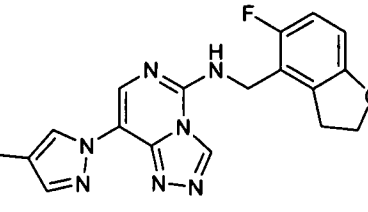
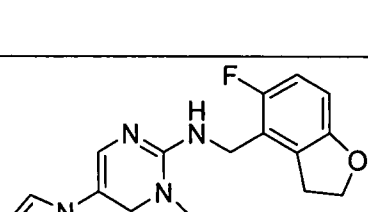
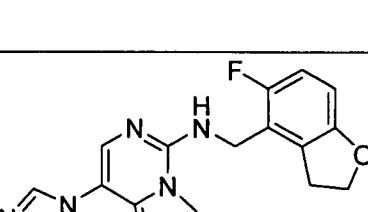
209		δ ppm 2.29 (s, 3H), 2.46(t, 4H), 3.19 (t, 4H), 5.00 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.91 (m, 4H), 8.82 (m, 1H), 9.47 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 440.2$
210		δ ppm 1.34(d, 3H), .1.69(s, 4H), 2.34(q, 2H), 3.25(q, 3H), 5.04(d, 2H), 7.18(m, 1H), 7.34(m, 5H), 8.02(m, 4H), 8.96(t, 1H), 9.50(s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 439.3$
211		δ ppm 2.23(s, 3H), .2.41(d, 4H), 3.54(t, 4H), 5.02(d, 2H), 6.95(d, 1H), 7.30(m, 3H), 7.53(d, 1H), 7.95(s, 2H), 8.24(q, 1H), 8.83(m, 2H), 9.49(s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 441.2$
212		δ ppm 2.23 (s, 3H), 2.43 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 5.04 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 441.2$
213		δ ppm 5.04 (s, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.28 (dd, 1H), 9.52 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 343.2$
214		δ ppm 3.26 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.01 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 9.54 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 420.1$

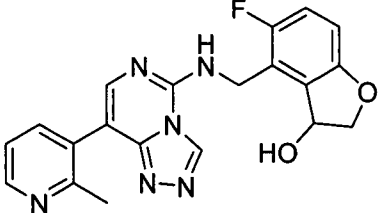
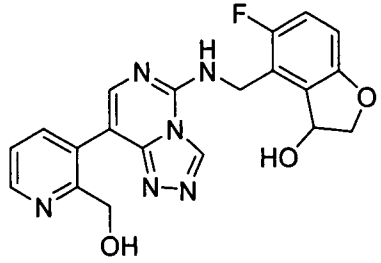
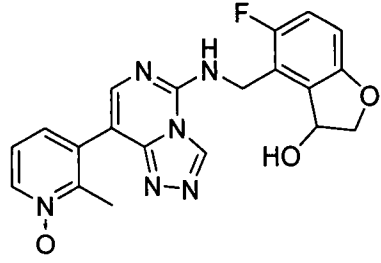
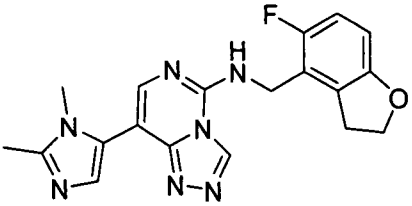
215		δ ppm 1.18 (d, 6H), 3.45 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.53 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 448.2$
216		δ ppm 1.82 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 9.03 (s, 1H), 9.48 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 439.2$
217		δ ppm 5.04 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.47 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.10 (m, 4H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 342.1$
218		δ ppm 5.06 (s, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.23 (t, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.63 (t, 3H), 9.53(s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 343.1$
219		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 2.32 (s, 6H), 3.58 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 7.40 - 7.54 (m, 3H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 9.32 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 417.2$
220		δ ppm 1.54 (q, 2H), 1.83(t, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.80 (d, 2H), 3.22 (t, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.31(m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.55 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 503.2$

221		δ ppm 9.53 (s, 2H), 9.43 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.54 (t, 2H), 3.29 (t, 2H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 363.9$
222		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.19 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.34 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.70 (t, 1H), 9.46 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 391.1$.
223		^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.23 (s, 6H) 2.38 (s, 3H) 2.50 (s, 7H) 3.33 - 3.37 (m, 2H) 3.50 - 3.57 (m, 2H) 4.51 - 4.61 (m, 2H) 4.67 - 4.78 (m, 2H) 6.69 - 6.76 (m, 1H) 6.92 - 7.00 (m, 1H) 7.29 - 7.37 (m, 1H) 7.61 - 7.68 (m, 1H) 7.69 - 7.75 (m, 1H) 8.65 - 8.74 (m, 1H) 9.42 - 9.51 (m, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 434.2$
224		δ ppm 1.27 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.76 (q, 2H), 3.34 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.47 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 405.2$.
225		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.72 - 0.85 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 4.35 (tt, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.47 (s, 1H) • LC-MS : $[M+H]^+ = 434.1$

226		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.92 - 7.00 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.47 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422.2$
227		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.29 - 3.33 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.55 (dd, 4H), 4.71 (d, 2H), 5.59 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 9.45 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396.1$
228		δ ppm 2.24 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.92 - 7.01 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410.8$
229		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.26 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.77 (q, 2H), 3.34 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.47 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405.3$
230		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.04 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.45 (s, 1H) • LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 407.1$

231		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.31 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.92 (td, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.53 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 363.1
232		δ ppm 2.38 (s, 3H), 3.32 (d, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.32 - 8.40 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.46 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 376.9
233		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.19 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.52 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 366.1
234		δ ppm 3.25 - 3.34 (m, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.48 (t, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.19 (dd, 1H), 9.51 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 392.9
235		¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm 3.38 (d, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.75 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.80 - 6.93 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 9.33 (d, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 303.9
236		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.10 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.94 - 6.99 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.88

		(s, 1H), 9.50 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 379.9
237		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.30 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.56 - 6.60 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.92 - 6.99 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.54 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 352.1
238		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.39 (s, 3H), 3.31 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.56 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 367.1
239		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.14 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.93 - 6.99 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.54 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 366.1
240		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.31 (d, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.53 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 352.1
241		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3.32 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.73 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.57 (s, 1H) • LC-MS : [M+H] ⁺ = 353.1

242		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 2.48 (s, 3H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 2H), 5.07 (d, 2H), 5.72 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 9.34 (s, 1H) . LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392.9$
243		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 4.46 (dd, 1H) 4.59 (dd, 1H) 4.65 (s, 2H) 4.86 (br s., 1H) 5.07 (d, 2H) 5.72 (d, 1H) 6.81 (dd, 1H) 7.06 (t, 1H) 7.49 (dd, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.89 - 7.96 (m, 1H) 8.64 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) . LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408.8$
244		^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 2.41 - 2.50 (m, 3H) 4.46 (dd, 1H) 4.59 (dd, 1H) 4.87 (br s., 1H) 5.08 (d, 1H) 5.68 - 5.76 (m, 1H) 6.81 (dd, 1H) 7.06 (t, 1H) 7.50 (t, 1H) 7.64 (d, 1H) 7.75 (s, 1H) 8.46 (d, 1H) 9.34 (s, 1H) . LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408.8$
245		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.25 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.43 (s, 3H), 4.45 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.53 (dd, 1H), 6.78 - 6.66 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 9.11 (s, 1H) . LC-MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379.9$

VI. 藥理學及效用

作為PRC2複合物之關鍵組份，EED沒有固有酶活性。然而，其對於適當PRC2功能而言至關重要。EED直接結合至H3K27me3，且此結合事件將PRC2複合物定位至染色質受質且以變構方式活化甲基轉移酶活性。靶向PRC2之調控EED亞單位內之變構位點可提供新穎且獨特之角度以有利地或互補地直接靶向EZH2或PRC2之SAM競爭機

制。因此，靶向EED表示對於用於治療許多形式之癌症之新穎療法之研發而言高度有吸引力之策略。具體而言，業內需要藉助靶向EED來抑制PRC2之活性之小分子。現已發現本發明所揭示之三唑并嘧啶衍生物可用於靶向EED用於治療EED或PRC2介導之疾病或病症，尤其癌症。

可使用以下測試程序中之任一者來證實本發明化合物之效用。在生物化學分析中分析本發明化合物抑制EZH2、SUZ12、EED、Rbap48及AEBP之五聚複合物之PRC2活性之能力。藉由分析人類細胞系中之組蛋白H3離胺酸27甲基化來分析本發明化合物抑制PRC2之細胞活性之能力。本發明化合物抑制癌症之能力源於其調節在維持癌症生長特定依賴於PRC2活性之人類癌症細胞系中之活性之能力。

藉由AlphaScreen (α -篩選)進行之EED-H3K27Me3肽競爭結合分析

為了在EED-H3K27Me3競爭結合分析中分析化合物效能，將化合物在DMSO中連續稀釋3倍以獲得總共十二個濃度。然後，藉由Mosquito將每一種濃度之化合物(各75 nL)轉移至384孔Perkin Elmer ProxiPlate 384 plus板中。將8 uL含有30 nM EED (1-441)-His蛋白及15 nM生物素-H3K27Me3 (19-33)肽於緩衝液(25 mM HEPES, pH 8, 0.02% Tween-20, 0.5% BSA)中之溶液添加至各孔中，且然後與化合物一起培育20 min。在即將使用前，將鎳螯合物受體珠粒及鏈黴親和素供體珠粒(Perkin Elmer, 產品號6760619C/M/R)以1:1比率混合至上述緩衝液中來製備AlphaScreen檢測珠粒混合物。然後，將4 μ L檢測珠粒混合物添加至板中並在黑暗中在rt下培育1 h。供體及受體珠粒之最終濃度各為10 μ g/mL。在680 nm下激發試樣後，在EnVision (PerkinElmer)上使用適於最佳信號檢測之AlphaScreen設定，利用615 nm濾波器讀取該板。使用615 nm下之發射信號定量化合物抑制性。基於來自陽性對照(最大信號對照)及陰性對照(最小信號對照)之讀數正規化

AlphaScreen信號，從而得到剩餘活性之百分比。然後，使用程式 Helios (Novartis)將數據擬合至劑量反應方程式以得到IC₅₀值。Helios 係一種使用以下文獻中所述方法之Novartis內部分析數據分析軟體： Normolle, D. P., *Statistics in Medicine*, 12 : 2025-2042 (1993) ; Formenko, I.等人，*Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 82, 31-37 (2006) ; Sebaugh, J. L., *Pharmaceutical Statistics*, 10:128-134 (2011) ; Kelly, C.等人，*Biometrics*, 46(4):1071-1085 (1990) ; 及Kahm, M.等人，*Journal of Statistical Software*, 33(7): (2010) (grofit: Fitting Biological Growth Curves with R, 第 1 至 21 頁，可取自 <http://www.jstatsoft.org/>)。

反向篩選每一化合物以確定其是否干擾AlphaScreen珠粒。如前述部分中所闡述稀釋化合物，且藉由以下實施分析：在上述緩衝液中添加12 μ L 10 nM生物素-miniPEG-His6肽並在rt下培育20 min，之後添加珠粒，分別達到10 μ g/mL。然後將各板在rt下在黑暗中培育1 h，之後在EnVision上讀取。

EED LC-MS分析

將本發明之代表性化合物在DMSO中連續及單獨稀釋3倍以獲得總共八個或十二個濃度。然後，藉由Mosquito將每一濃度下之測試化合物(各120 nL)轉移至384孔Perkin Elmer ProxiPlate 384 plus板中。將24 nM野生型PRC2 (wtPRC2)複合物及2 μ M SAM於反應緩衝液(20 mM Tris, pH 8.0, 0.1% BSA, 0.01% Triton, 0.5 mM DTT)中之溶液(6 μ L)添加至各孔中，然後將其與測試化合物一起培育20 min。添加6 μ L 3 μ M肽受質H3K27Me0 (組蛋白H3[21-44]-生物素)於反應緩衝液中之溶液以起始每一反應。反應溶液中之最終組份包括12 nM wtPRC2複合物、1 μ M SAM及1.5 μ M H3K27me0肽以及不同濃度的之化合物。陽性對照在不存在測試化合物下由酶、1 μ M SAM及1.5 μ M受質組

成，且陰性對照僅由1 μ M SAM及1.5 μ M受質組成。將每一反應物在rt下培育120 min，然後藉由各添加3 μ L淬滅溶液(具有320 nM d4-SAH之2.5% TFA)停止。將反應混合物以2000 rpm離心(Eppendorf離心機5810，轉子A-4-62) 2 min，且在具有與Prominence UFLC (Shimadzu) 耦合之Turbulon Spray (Applied Biosystem)之API 4000三重四極桿質譜儀上讀取。然後基於來自陽性對照及陰性對照之值正規化SAH產生之量，從而得到酶活性百分比。然後使用程式Helios將數據擬合至劑量反應方程式，以得到測試化合物之IC₅₀值。

ELISA (H3K27甲基化)分析

將本發明之代表性化合物在DMSO中連續及單獨稀釋3倍以獲得總共八個或十二個濃度。然後，將化合物以1:500稀釋度添加至在384孔板中培養之G401細胞中以獲得20 μ M之最高濃度。在ELISA程序之前將細胞進一步培養48 h。

組蛋白提取：用PBS (10 $\times$ PBS緩衝液(80 g NaCl (Sigma, S3014)、2 g KCl (Sigma, 60128)、14.4 g Na₂HPO₄ (Sigma, S5136)、2.4 g KH₂PO₄ (Sigma, P9791)至1 L水中，pH至7.4)洗滌384孔板中之細胞並借助添加溶解緩衝液(0.4N HCl；45 μ L/孔)進行溶解。將該板在4 $^{\circ}$ C下輕輕攪動30 min。用中和緩衝液(0.5 M磷酸氫二鈉，pH 12.5, 1 mM DTT；36 μ L/孔)中和細胞溶解產物。在ELISA方案之前攪動該板以確保溶解產物充分混合。

ELISA方案：將細胞溶解產物轉移至384孔板之孔，並用PBS將最後體積調節至50 μ L/孔。密封該板，以2,000 rpm離心2 min並在4 $^{\circ}$ C下培育約16 h。用TBST緩衝液(1 $\times$ TBS (10 $\times$ TBS：24.2 g Tris (Sigma, T6066)、80 g NaCl (Sigma, S3014)至1 L水中並用HCl將pH調節至7.6)，具有0.1% Tween-20)洗滌該板。添加封阻緩衝液(TBST, 5% BSA；50 μ L/孔)並將該板在rt下培育1 h。去除封阻緩衝液並添加一級

抗體(30 μ L/孔)。利用封阻緩衝液實施以下稀釋：對於抗H3K27me3抗體(Cell Signaling Technology, 編號9733), 稀釋度為1:1000；對於抗H3K27me2抗體(Cell Signaling Technology, 編號9288), 稀釋度為1:100；對於抗H3抗體(Abcam, 目錄編號24834), 稀釋度為1:1000。將一級抗體在板中在rt下培育1 h。用TBST洗滌各孔並在rt下與二級抗體一起培育1 h。對於二級抗體, 利用封阻緩衝液實施以下稀釋：抗兔抗體(Jackson ImmunoResearch, 編號111-035-003), 稀釋度為1:2000；且抗小鼠抗體(Cell Signaling technology, 編號7076), 稀釋度為1:1000。在rt下培育1 h後, 用TBST洗滌各孔。以30 μ L/孔添加ECL受質(Pierce, 編號34080)並將板以2,000 rpm離心2 min。使用PerkinElmer Envision Reader讀取信號。使用H3信號正規化H3K27甲基化示值讀數且然後對照經DMSO處理之試樣計算抑制百分比。然後使用程式Helios將數據擬合至劑量反應曲線, 以得到測試化合物之IC₅₀值。

西方墨點分析(Western Blot Analysis)

分析本發明之代表性化合物選擇性地抑制PRC2之能力。使用標準分子生物學技術實施西方墨點。將細胞溶解於SDS溶解緩衝液(Millipore, 目錄編號20-163)中並藉由BCA蛋白分析(Pierce, 目錄編號PI-23221)量測蛋白濃度。用於西方墨點之抗體：抗EZH2 (編號3147)、抗H3 (編號9715)、抗H3K4me1 (編號9723)、抗H3K4me2 (編號9725)、抗H3K4me3 (編號9727)、抗H3K9me2 (編號9753)、抗H3K36me2 (編號9758)、抗H3K27me2 (編號9755)及抗H3K27me3 (編號9756)係購自Cell Signaling Technology (Danvers, MA, USA)。抗H3K9me1 (編號07-395)、抗H3K27me1 (編號07-448)及抗H3K36me1 (編號07-548)係購自Millipore (Billerica, MA, USA)。抗H3K36me3 (ab9050-100)係購自Abcam (Cambridge, UK)。抗H3K9me3 (編號

39161)係購自活性Motif (Carlsbad, CA, USA)。

本發明化合物特異性地抑制PRC2受質H3K27之甲基化。此可藉由該等化合物在眾多種人類癌症細胞系(實例包括橫紋肌樣細胞(G401)及淋巴瘤細胞(WSU-DLCL2, KARPAS422, SU-DHL4))中抑制H3K27me₂及H3K27me₃之能力來證實。針對眾多種其他甲基化標記(例如：H3K4me₂；H3K9me₂；H3K36me₃；及H3K79me₃)描述選擇性。

細胞增殖之分析

使用標準細胞培養條件在增濕培育箱中在37°C、5% CO₂下在補充有15% FBS (Invitrogen, 目錄編號10099-141)之RPMI-1640 (Invitrogen, 目錄編號11875)中培養B細胞淋巴瘤細胞KARPAS422。為分析PRC2抑制對細胞增殖之效應，將呈指數生長之細胞以 1×10^5 個細胞/mL之密度接種於12孔板(Corning, 目錄編號CLS3513)中。在細胞接種後，將本發明化合物添加至細胞培養基中(濃度在0至100 μ M之範圍內，3×稀釋系列)。使用Vi-CELL (Beckman Coulter)每3至4天測定活力細胞數且保持長達14天。在細胞計數當天，補給新鮮生長培養基及化合物並將細胞分離回至 1×10^5 個細胞/mL之密度。總細胞數表示為分離調節之活力細胞數/mL。使用Prism生成劑量反應曲線及IC₅₀值。

藥物動力學性質之分析

可藉由使用下述方案確定本發明所揭示化合物之藥物動力學性質。

將代表性本發明化合物溶解於10% PEG300、10% Solutol HS 15及80% pH 4.65乙酸鹽緩衝液中，從而得到0.2 mg/mL之最終濃度用於靜脈內(IV)及經口投與(PO)。

對於大鼠PK研究，分別各自使用總共3隻雄性Sprague Dawley大鼠用於大鼠IV及PO PK研究。分別經由單一濃注IV以1 mg/kg及單一

經口管飼法(PO)以2 mg/kg投與調配物溶液。在適當時間點經由頸靜脈插管收集血液試樣(約150 µL)。

對於小鼠PK研究，分別使用總共十二隻雄性ICR小鼠用於IV及PO研究。分別經由單一濃注IV以1 mg/kg及單一經口管飼法(PO)以2 mg/kg投與調配物溶液。在藉由異氟烷麻醉後經由眼眶後穿刺(約150 µL/小鼠)或在適當時間點經由心臟穿刺(終點收集)收集血液試樣(約150 µL)(n=3)。

將試樣收集於含有K3-EDTA之管中並儲存於冰上直至離心。將血液試樣在2-8℃下以約8000 rpm離心6 min並分離所得血漿並在約-80℃下冷凍儲存。在添加內部標準品後，藉由LC-MS/MS使用校準曲線對血漿試樣進行定量。使用以下方程式計算PK參數(包括濃度曲線下面積(AUC)、平均滯留時間(MRT)、血漿清除率(Cl)、穩態分佈體積(Vdss)、消除半衰期(t_{1/2})、最大濃度(C_{max})、最大濃度之時間(T_{max})及口服生物利用度(F %))：

$$AUC = \int_0^{\infty} C \, dt$$
$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} tC \, dt}{\int_0^{\infty} C \, dt} = \frac{AUMC}{AUC}$$

t係時間且C係時間(t)時之血漿濃度；

劑量_{iv}係靜脈內投與之劑量；且劑量_{經口}係經口投與之劑量。

$$Cl = \text{劑量}_{iv} / AUC$$

$$t_{1/2} = 0.693 \times MRT$$

$$Vdss = Cl * MRT$$

$$F \% = (\text{劑量}_{iv} \times AUC_{\text{經口}}) / \text{劑量}_{\text{經口}} \times AUC_{iv} \times 100\%$$

高通量平衡溶解度分析之方案

首先將本發明化合物以10 mM溶解於純DMSO中。然後將20 µL

每一DMSO儲備溶液轉移至96孔板上之6個孔中。利用GeneVac溶劑蒸發器在30℃、1毫巴(mbar)真空下將DMSO溶劑乾燥1 h。在添加200 μ L緩衝液溶液(pH 6.8或FaSSIF)後，密封板並在rt下以160 rpm振盪24 h。將板以3750 rpm離心20 min，將5 μ L上清液與495 μ L MeOH/H₂O (1:1)混合。藉由連續稀釋製備0.01 μ M、0.1 μ M、1 μ M、10 μ M儲備溶液用於校準曲線。藉由HPLC或LC/MS使用校準曲線對上清液進行定量。基於上清液之濃度測定高通量平衡溶解度。

小鼠異種移植模型中之功效研究

所執行之所有實驗皆係在雌性無胸腺裸-nu小鼠中在AAALAC認證之設施中實施。在SPF條件下在個別通風籠中在恆定溫度及濕度(亦即，20-26℃；40-70%)下保持該等動物，其中每一籠中保持5隻或更少動物。動物自由獲取輻照滅菌之乾顆粒食物及無菌飲用水。所有程序及方案皆得到機構動物管理及使用委員及內部委員會批准。

在37℃下在5% CO₂於空氣中之氣氛中在補充有15% FBS (Gibco；10099-141)及1% Pen Strep (Gibco；15140-122)之RPMI-1640培養基(Gibco；11875-093)中培養細胞Karpas 422人類B細胞淋巴瘤。以介於0.5×10⁶個細胞/ml至2×10⁶個細胞/ml之間之濃度在懸浮液培養物中維持細胞。每2至4天以1:3分離細胞。為建立異種移植腫瘤模型，收集細胞，將其懸浮於PBS中，將其以1:1之體積比率以1×10⁸個細胞/mL之濃度與Matrigel (BD Bioscience)混合，且然後將其以5×10⁶個細胞/動物之濃度皮下注射至balb/c裸小鼠(Vital River)之右脅腹中。

將化合物調配為於0.5%甲基纖維素(MC)及0.5% Tween 80於50 mM pH6.8緩衝液(在內部根據USP製備)中之懸浮液且藉由管飼法以特定劑量進行經口投與。

當平均腫瘤體積達到100mm³至300 mm³時開始處理。以規則間隔

監測腫瘤生長及體重。用卡尺手動量測異種移植物腫瘤之兩個最大直徑(寬度(W)及長度(L))，且使用公式： $0.5 \times L \times W^2$ 估計腫瘤體積。

當適用時，結果呈現為平均值± SEM。使用GraphPad Prism 5.00 (GraphPad軟體)實施繪圖及統計分析。以統計學方式分析腫瘤及體重變化數據。若數據之方差呈正態分佈(針對等方差之巴特利特測試(Bartlett's test))，則使用單因子變異數分析(one-way ANOVA)以及事後鄧奈特測試(*post hoc* Dunnet's test)分析數據，用於比較處理對對照組。使用事後塔基氏測試(*post hoc* Tukey test)進行組內比較。否則，使用克魯斯卡爾-沃利斯秩測試事後鄧恩氏(Kruskal-Wallis ranked test *post hoc* Dunn's)。

作為功效之量度，在實驗結束時根據以下計算T/C%值：

$(\Delta \text{腫瘤體積}^{\text{經處理}} / \Delta \text{腫瘤體積}^{\text{對照}}) * 100$

根據以下計算腫瘤消退：

$-(\Delta \text{腫瘤體積}^{\text{經處理}} / \text{腫瘤體積}^{\text{在開始時經處理}}) * 100$

其中Δ腫瘤體積表示評估日期之平均腫瘤體積減去實驗開始時之平均腫瘤體積。

在上述EED Alphascreen結合分析、LC-MS及/或ELISA分析中測試下文所揭示之例示實例且發現其具有EED抑制活性。觀察到≤ 5 μM (5000 nM)之IC₅₀值之範圍。

下表3列示(a) Alphascreen結合定量分析、(b) LC-MS定量分析及/或(c) ELISA定量分析針對以下實例量測之在EED方面之IC₅₀值。「N/A」代表「未分析」。

表3

實例 編號	IUPAC名稱	(a)	(b)	(c)
		IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀
		(μM)	(μM)	(μM)

1	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0041	0.0082	0.0009
2	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0059	0.0089	0.0026
3	8-(2,4-二甲基嘧啶-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0038	0.0064	0.0034
4	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-異丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0032	0.0039	0.0021
5	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0048	0.0097	0.0029
6	8-(6-環丙基-2-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0052	0.0077	0.0038
7	(3-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基) 甲醇	0.0048	0.0093	0.0052
8	8-(2-環丙基-4-甲基嘧啶-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0049	0.0072	0.0029
9	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-異丙氧基-4-甲基嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0041	0.0079	0.0035
10	3-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶1-氧化物	0.0073	0.0138	0.001
11	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-	0.0069	0.02	0.0144

	5-胺			
12	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-(甲基磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0079	0.0159	0.0176
13	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0536	0.0477	0.1393
14	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-(1-(吡咯啶-1-基)乙基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0078	0.0128	0.0274
15	4-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺	0.0128	0.0206	0.0198
16	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0108	0.024	0.0604
17	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0115	0.017	0.0315
18	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0185	0.0279	N/A
19	N-(4-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯基)甲烷磺酰胺	0.0189	0.0192	0.0401
20	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0144	0.0171	0.0783
21	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0252	0.026	0.1503
22	8-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-N-((2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	1.9822	1.8195	N/A
23	8-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧	0.0311	0.0257	0.0424

	啉-5-胺			
24	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]啉-5-胺	0.0304	0.037	0.162
25	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]啉-5-胺	0.0307	0.0449	0.4061
26	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]啉-5-胺	0.0099	0.0171	0.0448
27	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-(甲基磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]啉-5-胺	0.0199	0.0472	0.3655
28	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]啉-5-胺	0.0111	0.0276	0.4153
29	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-(六氢吡啶-4-基磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]啉-5-胺	0.0081	0.0145	0.214
30	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]啉-5-胺	0.0053	0.0248	0.069
31	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]啉-5-胺	0.0302	0.0215	0.0298
32	8-(2-氯苯基)-N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]啉-5-胺	0.0434	0.0229	0.1154
33	N-(4-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]啉-8-基)-2-氟苯基)甲烷磺酰胺	0.0285	0.0175	0.2974
34	2-(4-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]啉-8-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇	0.0375	0.0494	1.9507
35	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-(2-(二	0.0083	0.0153	0.0334

	甲基胺基)乙基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺			
36	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-6-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0185	0.0224	0.0683
37	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-(甲基磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0123	0.0207	0.0134
38	2-(4-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯氧基)乙醇	0.0242	0.0349	0.2017
39	N-(2-氟-4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯基)甲烷磺酰胺	0.0178	0.0175	0.0227
40	4-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺	0.0562	0.0566	1.3368
41	(4-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯基)(六氢吡嗪-1-基)甲酮	0.0132	0.0097	0.3748
42	4-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	0.0525	0.0861	0.2203
43	3-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	0.0309	0.0331	0.2471
44	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0128	0.0192	0.0097
45	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.02	0.0328	0.0086
46	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-(1-(吡咯啶-1-基)乙基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-	0.0435	0.064	0.0048

	c]嘧啶-5-胺			
47	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0052	0.0049	0.0103
48	8-(6-氨基吡啶-3-基)-N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0129	0.0302	0.2606
49	4-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N,2-三甲基苯甲醯胺	0.0125	0.0128	0.3662
50	8-(4-氯吡啶-3-基)-N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0191	0.0412	0.1198
51	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.136	0.3458	N/A
52	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0709	0.047	0.1061
53	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-(2-(二甲基胺基)乙基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0124	0.0287	0.141
54	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0291	0.0546	0.1439
55	4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基苯甲醯胺	0.0211	0.0318	0.0131
56	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-(甲基磺醯基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0196	0.0309	0.0493
57	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0084	0.0186	0.0334
58	8-(6-胺基-4-氟吡啶-3-基)-N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0063	0.013	0.1241
59	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0318	0.0387	0.086

60	N-((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0195	0.047	0.2994
61	N-((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0129	0.0197	0.1754
62	5-(5-(((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)皮考林腈	0.016	0.0294	0.3394
63	N-((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-乙氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0756	0.0686	0.1984
64	N-((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0124	0.0413	0.0978
65	8-(6-環丙基吡啶-3-基)-N-((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0183	0.02	0.1096
66	N-((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-(2-甲氧基乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0156	0.0447	0.0803
67	2-(4-(5-(((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙醇	0.0309	0.0902	0.5206
68	(5-(5-(((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)(嗎啉基)甲酮	0.0197	0.0367	0.378
69	N-((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-嗎啉基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.182	0.3769	N/A
70	N-((2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-6-(甲基磺醯基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0115	0.0211	0.0839
71	8-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.009	0.0189	0.0426

72	(4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯基)(4-甲基六氢吡嗪-1-基)甲酮	0.0093	0.0175	0.0097
73	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-6-嗎啉基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0125	0.0174	0.3317
74	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-(2,6-二甲基嗎啉基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0896	0.1391	N/A
75	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-(2-(甲基磺醯基)乙氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.034	0.0375	0.2981
76	8-(4-胺基吡啶-3-基)-N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0275	0.0569	0.3196
77	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(六氢吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0216	0.0523	0.581
78	8-(6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.1034	0.1598	N/A
79	5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N-甲基皮考林醯胺	0.0575	0.1029	N/A
80	(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)(吡咯啶-1-基)甲酮	0.0037	0.0088	0.1315
81	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-硫嗎啉基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0146	0.0191	0.1554
82	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-異丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0167	0.0309	0.1072

83	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-(甲氧基甲基)-5-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0105	0.0228	0.1402
84	1-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)乙醇	0.0063	0.0129	0.1478
85	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0083	0.026	0.0333
86	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0111	0.0267	0.0758
87	1-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-3-基)吡咯啉-2-酮	0.0418	0.0839	0.7071
88	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0257	0.0347	0.2375
89	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-(2-(二甲基胺基)乙基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0045	0.0103	0.1009
90	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0131	0.0303	0.6753
91	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-硫吗啉基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0099	0.0153	0.0225
92	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-吗啉基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0192	0.0515	0.0409
93	5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)皮考林腈	0.0079	0.0125	0.0241
94	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0113	0.0186	0.0257

95	5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基皮考林醯胺	0.0052	0.0128	0.1581
96	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-(2-甲基吡咯啉-1-基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.026	0.0132	0.3286
97	甲基 4-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)六氢吡嗪-1-甲酸酯	0.0061	0.0086	0.1828
98	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(3-(甲基磺醯基)丙氧基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0217	0.0356	1.4173
99	2-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)丙-2-醇	0.0042	0.0067	0.1075
100	8-(6-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙基)吡啶-3-基)-N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.014	0.0315	0.181
101	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0117	0.0136	0.7614
102	5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-甲基皮考林醯胺	0.0339	0.0688	0.285
103	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-6-(吡咯啉-1-基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.7284	0.4306	N/A
104	4-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)六氢吡嗪-2-酮	0.0096	0.012	2.3341
105	4-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-	0.0269	0.0326	2.4238

	[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3-甲基吡啶-2-基)六氢吡嗪-2-酮			
106	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(2-(甲基磺酰基)乙氧基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.025	0.0341	2.6999
107	4-(2-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)乙基)六氢吡嗪-1-甲醛	0.0124	0.025	0.1612
108	1-(4-(2-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)乙基)六氢吡嗪-1-基)乙酮	0.0067	0.011	0.1734
109	4-(2-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)乙基)六氢吡嗪-2-酮	0.0088	0.0137	1.2085
110	2-(4-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)六氢吡嗪-1-基)乙醇	0.0093	0.0152	0.1239
111	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-氟-6-(甲基胺基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.019	0.0174	0.1395
112	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-(二甲基胺基)-4-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0177	0.0176	0.3889
113	4-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)-1,4-二氢雜環庚烷-1-甲醛	0.0127	0.0157	0.7202
114	5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N-乙基皮考林醯胺	0.0154	0.0186	1.9792
115	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0047	0.0069	0.0243

116	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0047	0.0076	0.0072
117	3-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)噁唑啉-2-酮	0.0235	0.0294	0.4803
118	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0101	0.0182	0.0177
119	8-(6-環丙基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.004	0.0066	0.0108
120	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-嗎啉基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0156	0.0256	0.0721
121	2-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯甲脒	0.0134	0.0221	0.0142
122	2-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯甲醯胺	0.0192	0.0437	0.1354
123	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0123	0.0234	0.0197
124	8-(4-氯吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.01	0.0154	0.006
125	1-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)六氫吡嗪-2-酮	0.0085	0.0234	N/A
126	1-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)氮雜環丁-3-醇	0.0129	0.0172	0.6559
127	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-甲基-6-(甲基磺醯基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0026	0.0088	0.028
128	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基-4-(甲基磺醯基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]	0.0086	0.0165	0.0037

	嘧啶-5-胺			
129	(5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)(吡咯啉-1-基)甲酮	0.0039	0.0084	0.0019
130	(5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-4-甲基吡啶-2-基)(吡咯啉-1-基)甲酮	0.005	0.0137	0.0013
131	5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N,4-三甲基皮考林醯胺	0.004	0.0106	0.0033
132	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0062	0.0102	0.0077
133	4-((5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)甲基)六氢吡嗪-2-酮	0.0087	0.0223	0.1422
134	4-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)六氢吡嗪-1-甲醛	0.0173	0.0305	0.1648
135	3-(5-(5-(((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基丙醯胺	0.0057	0.0112	0.3214
136	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0159	0.0418	0.0804
137	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(甲氧基甲基)-6-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.022	0.0296	0.2263
138	8-(4-氯-6-甲氧基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0019	0.0084	0.0072

139	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基-6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0017	0.006	0.0016
140	5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基皮考林酰胺	0.0127	0.0551	0.0263
141	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0171	0.042	0.0351
142	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0024	0.0051	0.0043
143	8-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0181	0.0315	0.0106
144	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0063	0.0178	0.0683
145	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲氧基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0024	0.0118	0.0052
146	8-(2,4-二氯苯基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.023	0.0382	0.0744
147	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0036	0.0159	0.0113
148	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-異丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0052	0.018	0.0252
149	8-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0169	0.0337	0.2202
150	8-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶	0.0045	0.007	0.0148

	-5-胺			
151	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-異丙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0131	0.0216	0.0086
152	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0055	0.0069	0.008
153	N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-異丙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0078	0.0148	0.0073
154	8-(6-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-((2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0201	0.0369	0.0968
155	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.017	0.0453	0.078
156	8-(6-胺基-2-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.004	0.0173	0.0261
157	8-(2-氯-4-氟苯基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0223	0.0463	0.4454
158	2-(4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙醇	0.0051	0.0096	0.0067
159	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-(2-甲氧基乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.005	0.0103	N/A
160	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0059	0.0113	N/A
161	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶	0.0036	0.0098	N/A

	-5-胺			
162	8-(3-氯吡啶-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0057	0.0211	0.0273
163	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0041	0.0109	N/A
164	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0042	0.0139	N/A
165	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-氟-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0045	0.0074	N/A
166	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0111	0.031	0.0266
167	8-(2,6-二甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0033	0.0052	0.0393
168	8-(2-(二氟甲基)吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0046	0.0112	0.002
169	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0045	0.0066	0.0029
170	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0107	0.0121	0.0232
171	N-((5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)甲基)乙醯胺	0.006	0.0073	0.0265
172	8-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0066	0.0071	0.0044

173	8-(6-環丙基-4-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0075	0.0077	0.0152
174	N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0047	0.0062	0.0042
175	N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲氧基-4-甲基嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0063	0.0092	0.0034
176	N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-甲基嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0059	0.0083	0.0046
177	8-(2,3-二甲基吡啶-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0038	0.0044	0.0044
178	4-(5-(((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3-甲基苯甲腈	0.0054	0.007	0.0114
179	8-(1-環丙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0124	0.0161	0.0091
180	N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-氟-3-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0073	0.0079	0.0124
181	8-(2-(二氟甲基)-3-甲基吡啶-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0026	0.006	0.0208
182	N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(氟甲基)-3-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0031	0.0056	0.0025
183	N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-氟-5-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0048	0.0081	0.0106

184	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0054	0.0132	0.0777
185	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0044	0.0067	0.0468
186	(2R)-1-(4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇	0.0035	0.006	0.0068
187	(2S)-1-(4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙-2-醇	0.0082	0.0125	0.012
188	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-異丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0023	0.0038	0.0036
189	2-(4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙醇	0.0042	0.0087	0.0052
190	2-(4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙醇	0.0045	0.0171	0.0025
191	8-(4-(二氟甲基)嘧啶-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0038	0.0131	0.0344
192	8-(1-環丙基-1H-吡唑-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0035	0.0126	0.0104
193	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(氟甲基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.004	0.013	0.0054
194	8-(2,5-二甲基吡啶-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯	0.0024	0.007	0.0241

	并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺			
195	8-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0059	0.0116	0.0024
196	8-(6-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0036	0.0082	0.0263
197	8-(6-(二氟甲氧基)-4-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0022	0.0057	0.0149
198	8-(2-(二氟甲基)-5-甲基吡啶-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0044	0.0173	0.0078
199	5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N,6-三甲基皮考林醯胺	0.0042	0.0072	0.005
200	8-(3-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0075	0.0095	0.003
201	8-(2-(二氟甲基)-6-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0059	0.0073	0.0036
202	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(噻吩-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0096	0.0187	0.0206
203	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-7-甲基-8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0424	0.3385	N/A
204	3-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基吡啶1-氧化物	0.0106	0.0193	0.0103

205	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0073	0.0082	0.0167
206	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0091	0.0095	0.0159
207	N-((5-氟苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0795	0.1817	0.0036
208	N-(苯并呋喃-4-基甲基)-8-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0062	0.0127	0.0190
209	N-(苯并呋喃-4-基甲基)-8-(4-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0369	0.0290	0.1179
210	N-(苯并呋喃-4-基甲基)-8-(4-(1-(吡咯啶-1-基)乙基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0185	0.0214	N/A
211	N-(苯并呋喃-4-基甲基)-8-(6-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0322	0.0288	N/A
212	N-(苯并呋喃-4-基甲基)-8-(2-(4-甲基六氢吡嗪-1-基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0312	0.0338	N/A
213	N-(苯并呋喃-4-基甲基)-8-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0366	0.0256	N/A
214	N-(苯并呋喃-4-基甲基)-8-(4-(甲基磺醯基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0374	0.0225	N/A
215	N-(苯并呋喃-4-基甲基)-8-(4-(異丙基磺醯基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0203	0.0212	N/A
216	(4-(5-((苯并呋喃-4-基甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯基)(吡咯啶-1-基)甲酮	0.1315	0.1834	N/A
217	N-(苯并呋喃-4-基甲基)-8-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.3632	0.1113	N/A
218	N-(苯并呋喃-4-基甲基)-8-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0386	0.0263	N/A
219	8-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-N-((5-氟苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡嗪-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0065	0.0068	0.0079

	喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺			
220	N-(苯并呋喃-4-基甲基)-8-(4-((1-甲基六氢吡啶-4-基)磺酰基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0141	0.0216	0.4667
221	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(嘧啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0091	0.0095	0.0159
222	8-(4,6-二甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0117	0.0140	0.0576
223	8-(6-((二甲基胺基)甲基)-2-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0084	0.0184	0.0014
224	8-(6-乙基-4-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0015	0.0019	0.0022
225	8-(2-環丙氧基-4-甲基嘧啶-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0075	0.0106	0.0045
226	8-(2-乙氧基-4-甲基嘧啶-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0039	0.0050	0.0061
227	(4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲醇	0.0061	0.0075	0.0091
228	8-(2-氯-5-甲基吡啶-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0082	0.0090	0.0292
229	8-(6-乙基-2-甲基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0059	0.0067	0.0027

230	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0129	0.0245	0.0252
231	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0061	0.0060	0.0358
232	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0062	0.0131	0.0133
233	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0039	0.0115	0.0020
234	(5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)甲醇	0.0054	0.0112	0.0045
235	8-氟-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0399	0.0653	0.1918
236	8-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0102	0.0232	0.0076
237	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1H-吡唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0031	0.0100	0.0101
238	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0047	0.0144	0.0179
239	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0068	0.0159	0.0382
240	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1H-咪唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0049	0.0143	0.0014
241	N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0113	0.0300	0.0284

242	5-氟-4-(((8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)胺基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-醇	0.0138	0.0500	0.0634
243	5-氟-4-(((8-(2-(羥基甲基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-基)胺基)甲基)-2,3-二氫苯并呋喃-3-醇	0.0154	0.0590	0.0409
244	3-(5-(((5-氟-3-羥基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基吡啶1-氧化物	0.0117	0.0389	0.2415
245	8-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-N-((5-氟-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0672	0.2232	N/A

下表4列示針對以下實例在14天處理後在B細胞淋巴瘤細胞KARPAS422中之抗增殖活性(IC₅₀值)

表4

實例編號	IC ₅₀ (μM)
1	0.0004
2	0.0030
3	0.0007
4	0.0003
5	0.0008
6	0.0002
7	0.0030
8	0.0006
9	0.0006
10	0.0174
207	0.0010

因此，已發現本發明化合物可抑制EED且因此可用於治療與EED及PRC2相關之疾病或病症，該等疾病或病症包括(但不限於)彌漫型大

B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、其他淋巴瘤、白血病、多發性骨髓瘤、間皮瘤、胃癌、惡性橫紋肌樣瘤、肝細胞癌、前列腺癌症、乳癌、膽管及膽囊癌、膀胱癌、腦瘤(包括神經母細胞瘤、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤及星細胞瘤)、子宮頸癌、結腸癌、黑色素瘤、子宮內膜癌、食道癌、頭頸癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰臟癌、腎細胞癌、直腸癌、甲狀腺癌、副甲狀腺腫瘤、子宮腫瘤及軟組織肉瘤(選自橫紋肌肉瘤(RMS)、卡波西氏肉瘤、滑膜肉瘤、骨肉瘤及尤文氏肉瘤)。

V. 醫藥組合物及組合

本發明化合物通常用作醫藥組合物(例如，本發明化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑)。「醫藥上可接受之載劑(稀釋劑或賦形劑)」係指業內通常接受用於遞送生物學活性劑向動物、具體而言哺乳動物之介質，包括如熟習此項技術者可熟知之公認安全(*generally recognized as safe*, GRAS)之溶劑、分散介質、包衣、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如，抗細菌劑、抗真菌劑)、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物穩定劑、黏合劑、緩衝劑(例如，馬來酸，酒石酸、乳酸、檸檬酸、乙酸、碳酸氫鈉、磷酸鈉及諸如此類)、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、染料及諸如此類及其組合(例如參見 Allen, L.V., Jr.等人, *Remington : The Science and Practice of Pharmacy* (2卷), 第22版, Pharmaceutical Press (2012)。出於本發明之目的，將溶劑合物及水合物視為包含本發明化合物與溶劑(即溶劑合物)或水(即水合物)之醫藥組合物。

調配物可使用習用溶解及混合程序來製備。例如，將散裝藥物物質(即本發明化合物或該化合物之穩定化形式(例如與環糊精衍生物或其他已知複合劑之複合物))在一或多種上述賦形劑存在下溶解於適宜溶劑中。

可藉由任一適宜方式投與本發明化合物以用於本文所闡述之任一用途，例如，經口，例如錠劑、膠囊(各包括持續釋放或定時釋放之調配物)、丸劑、粉末、顆粒、酏劑、酊劑、懸浮液(包括奈米懸浮液、微懸浮液、噴霧乾燥之分散液)、糖漿及乳液；經舌下；經頰；非經腸，例如藉由皮下、靜脈內、肌內或胸骨內注射或輸注技術(例如，以無菌可注射水性或非水性溶液或懸浮液形式)；經鼻，包括投與鼻膜，例如藉由吸入噴霧；經部，例如以乳霜或軟膏形式；或經直腸，例如以栓劑形式。其可單獨投與，但通常使用基於所選投與途徑及標準醫藥實踐選擇之醫藥載劑投與。

本發明化合物通常調配成醫藥劑型以提供藥物之容易控制劑量並給予患者較佳及容易處置之產品。當然，本發明化合物之劑量方案應端視諸如以下已知因素而變化：具體藥劑之藥效動力學特徵及其投與模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學狀況及體重；症狀之性質及程度；併行治療之種類；治療頻率；投與途徑；患者之腎及肝功能；及期望效應。可以單一日劑量投與本發明化合物，或可以每日兩次、三次或四次之分開劑量投與總日劑量。

在某些情形中，可與至少一種諸如以下等其他醫藥(或治療)藥劑組合有利地投與本發明化合物：其他抗癌劑、免疫調節劑、抗過敏劑、抗噁心劑(或止吐劑)、疼痛緩解劑、細胞保護劑及其組合。

術語「組合療法」係指投與兩種或更多種治療劑來治療本發明中所闡述之治療性疾病、病症或病況。該投與涵蓋以實質上同時之方式、例如在具有活性成份之固定比率之單一膠囊中共投與該等治療劑。另一選擇為，該投與涵蓋針對每一活性成份在多個容器中或在單獨容器(例如，膠囊、粉末及液體)中共投與。可經由相同投與途徑或經由不同投與途徑投與本發明化合物及其他治療劑。可在投與前將粉末及/或液體重構或稀釋至期望劑量。另外，該投與亦涵蓋以依序方

式在大約相同的時間或在不同時間使用每一類型之治療劑。在任一情形下，治療方案將在治療本文所闡述之病況或病症中提供藥物組合之有益效應。

考慮用於組合療法中之一般化學治療劑包括阿那曲唑 (anastrozole) (Arimidex®)、比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex®)、硫酸博來黴素 (bleomycin sulfate) (Blenoxane®)、白消安 (busulfan) (Myleran®)、白消安注射液 (Busulfex®)、卡培他濱 (capecitabine) (Xeloda®)、N4-戊氧基羰基-5-去氧-5-氟胞苷、卡鉑 (carboplatin) (Paraplatin®)、卡莫司汀 (carmustine) (BiCNU®)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil) (Leukeran®)、順鉑 (cisplatin) (Platinol®)、克拉屈濱 (cladribine) (Leustatin®)、環磷醯胺 (Cytosan®或Neosar®)、賽得威 (cytarabine)、胞嘧啶阿糖核苷 (Cytosar-U®)、賽得威脂質體注射液 (DepoCyt®)、達卡巴嗪 (dacarbazine) (DTIC-Dome®)、更生黴素 (dactinomycin) (放線菌素D(Actinomycin D)、Cosmegan)、鹽酸道諾黴素 (daunorubicin hydrochloride)(Cerubidine®)、道諾黴素檸檬酸酯脂質體注射液 (DaunoXome®)、地塞米松 (dexamethasone)、多西他賽 (docetaxel) (Taxotere®)、鹽酸多柔比星 (doxorubicin hydrochloride)(Adriamycin®、Rubex®)、依託泊苷 (etoposide) (Vepesid®)、磷酸氟達拉濱 (fludarabine phosphate) (Fludara®)、5-氟尿嘧啶 (Aducil®、Efudex®)、氟他胺 (flutamide)(Eulexin®)、替紫他濱 (tezacitibine)、吉西他濱 (Gemcitabine) (二氟脫氧胸苷)、羥基脲 (Hydrea®)、伊達比星 (Idarubicin) (Idamycin®)、異環磷醯胺 (ifosfamide)(IFEX®)、伊立替康 (irinotecan) (Camptosar®)、L-天冬醯胺酶 (ELSPAR®)、甲醯四氫葉酸鈣 (leucovorin calcium)、美法侖 (melphalan) (Alkeran®)、6-巯嘌呤 (Purinethol®)、甲胺蝶呤 (methotrexate) (Folex®)、米托蒽醌 (mitoxantrone) (Novantrone®)、麥

羅塔 (mylotarg)、紫杉醇 (paclitaxel) (Taxol®)、白蛋白結合紫杉醇 (nab-paclitaxel) (Abraxane®)、菲妮克絲 (phoenix) (Yttrium90/MX-DTPA)、噴司他丁 (pentostatin)、具有卡莫司汀植入物之聚苯丙生 20 (polifeprosan 20) (Gliadel®)、檸檬酸他莫昔芬 (tamoxifen citrate) (Nolvadex®)、替尼泊苷 (teniposide) (Vumon®)、6-硫鳥嘌呤、塞替派 (thiotepa)、替拉紫明 (tirapazamine) (Tirazone®)、注射用鹽酸托泊替康 (topotecan hydrochloride) (Hycamptin®)、長春鹼 (vinblastine) (Velban®)、長春新鹼 (vincristine) (Oncovin®) 及長春瑞濱 (vinorelbine) (Navelbine®)。

用於與本發明化合物組合之尤其感興趣之抗癌劑包括：

週期蛋白依賴型激酶(CDK)抑制劑：(Chen, S.等人, *Nat Cell Biol.*, 12(11): 1108-14 (2010); Zeng, X.等人, *Cell Cycle*, 10(4): 579-83 (2011)) 阿羅森 A (Aloisine A); 阿伏昔地 (Alvocidib) (亦稱為夫拉平度 (flavopiridol) 或 HMR-1275, 2-(2-氯苯基)-5,7-二羥基-8-[(3S,4R)-3-羥基-1-甲基-4-六氫吡啶基]-4-色烯酮, 且闡述於美國專利第 5,621,002 號中); 克裡唑替尼 (Crizotinib) (PF-02341066, CAS 877399-52-5); 2-(2-氯苯基)-5,7-二羥基-8-[(2R,3S)-2-(羥基甲基)-1-甲基-3-吡咯啶基]-4H-1-苯并吡喃-4-酮鹽酸鹽 (P276-00, CAS 920113-03-7); 1-甲基-5-[[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]-4-吡啶基]氧基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺 (RAF265, CAS 927880-90-8); 引地拉姆 (Indisulam) (E7070); 羅司維替 (Roscovitine) (CYC202); 6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-六氫吡嗪-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽 (PD0332991); 地那昔利布 (Dinaciclib) (SCH727965); N-[5-[[[(5-第三丁基噁唑-2-基)甲基]硫基]噁唑-2-基]六氫吡啶-4-甲醯胺 (BMS 387032, CAS 345627-80-7); 4-[[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基]-苯甲酸 (MLN8054,

CAS 869363-13-3)；5-[3-(4,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡啶-5-基]-N-乙基-4-甲基-3-吡啶甲胺(AG-024322, CAS 837364-57-5)；4-(2,6-二氯苯甲醯基胺基)-1H-吡啶-3-甲酸N-(六氫吡啶-4-基)醯胺(AT7519, CAS 844442-38-2)；4-[2-甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-咪唑-5-基]-N-[4-(甲基磺醯基)苯基]-2-嘧啶胺(AZD5438, CAS 602306-29-6)；帕布昔利布(Palbociclib) (PD-0332991)；及(2R,3R)-3-[[2-[[3-[[S(R)]-S-環丙基磺亞胺醯基]-苯基]胺基]-5-(三氟甲基)-4-嘧啶基]氧基]-2-丁醇(BAY 10000394)。

檢查點激酶(CHK)抑制劑：(Wu, Z. 等人, *Cell Death Differ.*, 18(11) : 1771-9 (2011)) 7-羥基星孢菌素(7-Hydroxystaurosporine)(UCN-01)；6-溴-3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-5-(3R)-3-六氫吡啶基-吡啶并[1,5-*a*]嘧啶-7-胺(SCH900776, CAS 891494-63-6)；5-(3-氟苯基)-3-脲基噻吩-2-甲酸N-[(S)-六氫吡啶-3-基]醯胺(AZD7762, CAS 860352-01-8)；4-(((3S)-1-氮雜二環[2.2.2]辛-3-基)胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮(CHIR 124, CAS 405168-58-3)；7-胺基更生黴素(7-AAD)、異格拉替米得(Isogranulatimide)、脫溴哈尼地森(debromohymenialdisine)；N-[5-溴-4-甲基-2-[(2S)-2-嗎啉基甲氧基]-苯基]-N'-(5-甲基-2-吡嗪基)脲(LY2603618, CAS 911222-45-2)；蘿蔔硫素(Sulforaphane) (CAS 4478-93-7, 4-甲基亞磺醯基丁基異硫氰酸酯)；9,10,11,12-四氫-9,12-環氧基-1H-二吡啶并[1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]吡咯并[3,4-*i*][1,6]苯并二氮芳辛-1,3(2H)-二酮(SB-218078, CAS 135897-06-2)；及TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYSRPAMPENL) 及CBP501 ((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqrr)；及(α R)- α -胺基-N-[5,6-二氫-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-側氧基-1H-吡咯并[4,3,2-*ef*][2,3]苯并二氮呋-8-基]-環己烷乙醯胺(PF-0477736)。

蛋白激酶B (PKB)或AKT抑制劑：(Rojanasakul, Y., *Cell Cycle*,

12(2) : 202-3 (2013) ; Chen B.等人, *Cell Cycle*, 12(1) : 112-21 (2013))
 8-[4-(1-胺基環丁基)苯基]-9-苯基-1,2,4-三唑并[3,4-*f*][1,6]萘啶-3(2*H*)-
 酮(MK-2206, CAS 1032349-93-1) ; 派立福辛(Perifosine) (KRX0401) ;
 4-十二烷基-*N*-1,3,4-噻二唑-2-基-苯磺醯胺(PHT-427, CAS 1191951-
 57-1) ; 4-[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-[(3*S*)-3-六氫吡啶基
 甲氧基]-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-4-基]-2-甲基-3-丁-2-醇(GSK690693,
 CAS 937174-76-0) ; 8-(1-羥基乙基)-2-甲氧基-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧
 基]-6*H*-二苯并[*b,d*]吡喃-6-酮(帕洛米得529 (palomid 529)、P529或SG-
 00529) ; Tricirbine (6-胺基-4-甲基-8-(β-*D*-呋喃核糖基)-4*H*,8*H*-吡咯并
 [4,3,2-*de*]嘧啶并[4,5-*c*]噻嗪) ; (α*S*)-α-[[[5-(3-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-3-吡
 啶基]氧基]甲基]-苯乙胺(A674563, CAS 552325-73-2) ; 4-[(4-氯苯基)
 甲基]-1-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)-4-六氫吡啶胺(CCT128930, CAS
 885499-61-6) ; 4-(4-氯苯基)-4-[4-(1*H*吡啶-4-基)苯基]-六氫吡啶
 (AT7867, CAS 857531-00-1) ; 及阿克新(Archexin) (RX-0201, CAS
 663232-27-7)。

C-RAF 抑制劑 : (Chang, C.等人, *Cancer Cell*, 19(1) : 86-100
 (2011)) 索拉菲尼(Sorafenib) (Nexavar®) ; 3-(二甲基胺基)-*N*-[3-[(4-羥
 基苯甲醯基)胺基]-4-甲基苯基]-苯甲醯胺(ZM336372, CAS 208260-29-
 1) ; 及3-(1-氰基-1-甲基乙基)-*N*-[3-[(3,4-二氫-3-甲基-4-側氧基-6-喹啉
 啉基)胺基]-4-甲基苯基]-苯甲醯胺(AZ628, CAS 1007871-84-2)。

磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑 : (Gonzalez, M.等人, *Cancer Res.*,
 71(6) : 2360-2370 (2011)) 4-[2-(1*H*-吡啶-4-基)-6-[[4-(甲基磺醯基)六
 氫吡啶-1-基]甲基]噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基]嗎啉(亦稱為GDC 0941且闡
 述於PCT公開案第WO 09/036082號及第WO 09/055730號中) ; 2-甲基-
 2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫咪唑并[4,5-*c*]喹啉-1-基]
 苯基]丙腈(亦稱為BEZ235或NVP-BEZ 235, 且闡述於PCT公開案第

WO 06/122806號中)；4-(三氟甲基)-5-(2,6-二嗎啉基嘧啶-4-基)吡啶-2-胺(亦稱為BKM120或NVP-BKM120且闡述於PCT公開案第WO2007/084786號中)；陶紫色替(Tozasertib)(VX680或MK-0457, CAS 639089-54-6)；(5Z)-5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亞甲基]-2,4-噁唑啉酮(GSK1059615, CAS 958852-01-2)；(1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(乙醯基氧基)-1-[(二-2-丙烯基胺基)亞甲基]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-八氫-11-羥基-4-(甲氧基甲基)-4a,6a-二甲基-環戊[5,6]萘并[1,2-c]吡喃-2,7,10(1H)-三酮(PX866, CAS 502632-66-8)；8-苯基-2-(嗎啉-4-基)-吡啶-4-酮(LY294002, CAS 154447-36-6)；2-胺基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡啶-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(SAR 245409或XL 765)；1,3-二氫-8-(6-甲氧基-3-吡啶基)-3-甲基-1-[4-(1-六氫吡嗪基)-3-(三氟甲基)苯基]-2H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮，(2Z)-2-丁烯二酸酯(1:1) (BGT 226)；5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基胺基)乙基]-4(3H)-噻唑啉酮(CAL101)；2-胺基-N-[3-[N-[3-[(2-氯-5-甲氧基苯基)胺基]噻啉-2-基]胺磺醯基]苯基]-2-甲基丙醯胺(SAR 245408或XL 147)；及(S)-吡咯啶-1,2-二甲酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺)(BYL719)。

BCL-2 抑制劑：(Béguelin, W. 等人, *Cancer Cell*, 23(5)：677-92(2013)) 4-[4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己烯-1-基]甲基]-1-六氫吡嗪基]-N-[[4-[(1R)-3-(4-嗎啉基)-1-[(苯基硫基)甲基]丙基]胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基]磺醯基]苯甲醯胺(亦稱為ABT-263且闡述於PCT公開案第WO 09/155386號中)；四癌菌素A(Tetrocarcin A)；抗黴素(Antimycin)；棉子酚((-)BL-193)；奧巴克拉(Obatoclax)；2-胺基-6-環戊基-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基乙基)-4H色酮-3-甲酸乙酯(HA14-1)；奧利默森(Oblimersen) (G3139, Genasense®)；Bak BH3肽；(-)-棉子酚乙酸(AT-101)；4-[4-[(4'-氯[1,1'-聯苯]-2-基)甲基]-1-六氫吡嗪

基]-N-[[4-[(1R)-3-(二甲基胺基)-1-[(苯基硫基)甲基]丙基]胺基]-3-硝基苯基]磺醯基]-苯甲醯胺(ABT-737, CAS 852808-04-9)；及那妥拉斯(Navitoclax) (ABT-263, CAS 923564-51-6)。

促分裂原活化之蛋白激酶(MEK)抑制劑：(Chang, C. J. 等人, Cancer Cell, 19(1)：86-100 (2011)) XL-518 (亦稱為GDC-0973，目錄號1029872-29-4，購自ACC公司)；司美替尼(Selumetinib) (5-[(4-溴-2-氯苯基)胺基]-4-氟-N-(2-羥基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲醯胺，亦稱為AZD6244或ARRY 142886，闡述於PCT公開案第WO2003077914號中)；必尼替尼(Benimetinib) (6-(4-溴-2-氟苯基胺基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-甲酸(2-羥基乙氧基)-醯胺，亦稱為MEK162, CAS 1073666-70-2，闡述於PCT公開案第WO2003077914號中)；2-[(2-氯-4-碘苯基)胺基]-N-(環丙基甲氧基)-3,4-二氟-苯甲醯胺(亦稱為CI-1040或PD184352且闡述於PCT公開案第WO2000035436號中)；N-[(2R)-2,3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-苯甲醯胺(亦稱為PD0325901且闡述於PCT公開案第WO2002006213號中)；2,3-雙[胺基[(2-胺基苯基)硫基]亞甲基]-丁二腈(亦稱為U0126且闡述於美國專利第2,779,780號中)；N-[3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-6-甲氧基苯基]-1-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-環丙烷磺醯胺(亦稱為RDEA119或BAY869766且闡述於PCT公開案第WO2007014011號中)；(3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(乙基胺基)-8,9,16-三羥基-3,4-二甲基-3,4,9,19-四氫-1H-2-苯噁環四癸炔-1,7(8H)-二酮] (亦稱為E6201且闡述於PCT公開案第WO2003076424號中)；2'-胺基-3'-甲氧基黃酮(亦稱為PD98059，購自Biaffin GmbH &公司, KG, Germany)；Vemurafenib (PLX-4032, CAS 918504-65-1)；(R)-3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733, CAS 1035555-63-5)；匹馬色替(Pimasertib) (AS-703026, CAS

1204531-26-9)；曲美替尼(Trametinib)二甲亞砷(GSK-1120212, CAS 1204531-25-80)；2-(2-氟-4-碘苯基胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-1,5-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醯胺(AZD 8330)；及3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-N-(2-羥基乙氧基)-5-[(3-側氧基-[1,2]噁嗪-2-基)甲基]苯甲醯胺(CH 4987655或Ro 4987655)。

芳香酶抑制劑：(Pathiraja, T.等人, *Sci. Transl. Med.*, 6(229)：229 ra41 (2014)) 依西美坦(Exemestane) (Aromasin®)；來曲唑(Letrozole) (Femara®)；及阿那曲唑(Arimidex®)。

拓撲異構酶II抑制劑：(Bai, J.等人, *Cell Prolif.*, 47(3)：211-8 (2014)) 依託泊苷(VP-16及磷酸依託泊苷，Toposar®，VePesid®及Etopophos®)；替尼泊苷(VM-26, Vumon®)；及塔福坡塞德(Tafluposide)。

SRC抑制劑：(Hebbard, L., *Oncogene*, 30(3)：301-12 (2011)) 達沙替尼(Dasatinib) (Sprycel®)；塞卡替尼(Saracatinib) (AZD0530, CAS 379231-04-6)；伯舒替尼(Bosutinib) (SKI-606, CAS 380843-75-4)；5-[4-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]苯基]-N-(苯基甲基)-2-吡啶乙醯胺(KX2-391, CAS 897016-82-9)；及4-(2-氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)喹啉(AZM475271, CAS 476159-98-5)。

組蛋白脫乙醯酶(HDAC)抑制劑：(Yamaguchi, J.等人, *Cancer Sci.*, 101(2)：355-62 (2010)) 伏尼諾他(Voninostat) (Zolinza®)；羅咪酯肽(Romidepsin) (Istodax®)；曲超他汀A(Treichostatin A) (TSA)；奧克氟汀(Oxamflatin)；伏立諾他(Vorinostat) (Zolinza®，辛二醯基苯胺異羥肱酸)；吡咯沙敏(Pyroxamide)(辛二醯基-3-胺基吡啶醯胺羥肱酸)；曲泊新A (Trapoxin A) (RF-1023A)；曲泊新B (RF-10238)；環[($\alpha S, 2S$)- α -胺基- η -側氧基-2-環氧乙烷辛醯基-O-甲基-D-酪胺醯基-L-異白胺醯基-L-脯胺醯基] (Cyl-1)；環[($\alpha S, 2S$)- α -胺基- η -側氧基-2-環氧乙烷辛醯基-

O-甲基-D-酪胺醯基-L-異白胺醯基-(2S)-2-六氫吡啶羰基] (Cyl-2)；環狀[L-丙胺醯基-D-丙胺醯基-(2S)- η -側氧基-L- α -胺基環氧乙烷辛醯基-D-脯胺醯基] (HC毒素)；環[(α S,2S)- α -胺基- η -側氧基-2-環氧乙烷辛醯基-D-苯基丙胺醯基-L-白胺醯基-(2S)-2-六氫吡啶羰基] (WF-3161)；厚膜素(Chlamydocin) ((S)-環狀(2-甲基丙胺醯基-L-苯基丙胺醯基-D-脯胺醯基- η -側氧基-L- α -胺基環氧乙烷辛醯基)；阿匹西定(Apicidin) (環(8-側氧基-L-2-胺基貴醯基-1-甲氧基-L-色胺醯基-L-異白胺醯基-D-2-六氫吡啶羰基)；羅咪酯肽(Istodax®, FR-901228)；4-苯基丁酸酯；斯普他汀A (Spiruchostatin A)；美普羅(Mylproin) (丙戊酸)；恩替諾特(Entinostat) (MS-275，N-(2-胺基苯基)-4-[N-(吡啶-3-基-甲氧基羰基)-胺基-甲基]-苯甲醯胺)；及德普地辛(Depudecin) (4,5:8,9-二脫水-1,2,6,7,11-五去氧-D-蘇型-D-ido-十一-1,6-二烯糖醇)。

抗腫瘤抗生素：(Bai, J.等人, *Cell Prolif.*, 47(3)：211-8 (2014)) 多柔比星(Adriamycin®及Rubex®)；博來黴素(lenoxane®)；道諾黴素(鹽酸道諾黴素、柔紅黴素(daunomycin)及鹽酸紅筆黴素(rubidomycin hydrochloride)，Cerubidine®)；道諾黴素脂質體(道諾黴素檸檬酸酯脂質體，DaunoXome®)；米托蒽醌(DHAD, Novantrone®)；表柔比星(Epirubicin) (Ellence™)；伊達比星(Idamycin®, Idamycin PFS®)；絲裂黴素C (Mitomycin C) (Mutamycin®)；格爾德黴素(Geldanamycin)；除莠黴素(Herbimycin)；近灰黴素(Ravidomycin)；及去乙酰基拉維黴素(Desacetylavidomycin)。

去甲基化劑：(Musch, T.等人, *PLoS One*, (5):e10726 (2010)) 5-阿紫胞苷(5-Azacitidine) (Vidaza®)；及地西他濱(Decitabine) (Dacogen®)。

抗雌激素：(Bhan, A.等人, *J Mol Biol.*, S0022-2836(14)00373-8 (2014)) 他莫昔芬(Novaldex®)；托瑞米芬(Toremifene) (Fareston®)；

及氟維司群(Fulvestrant) (Faslodex®)。

一些患者可能在投與期間或在投與後經歷本發明化合物及/或其他抗癌劑之過敏反應；因此，通常投與抗過敏劑以使過敏反應之風險降至最低。適宜抗過敏劑包括皮質類固醇(Knutson, S.,等人, *PLoS One*, DOI: 10.1371/journal.pone.0111840 (2014))，例如地塞米松(例如，Decadron®)、倍氯米松(beclomethasone) (例如，Beclovent®)，氫化可的松(hydrocortisone) (亦稱為可的松、氫化可的松琥珀酸鈉、氫化可的松磷酸鈉且以商標名Ala-Cort®、磷酸氫化可的松、Solu-Cortef®、Hydrocort Acetate®及Lanacort®出售)、潑尼松龍(prednisolone) (以商標名Delta-Cortel®、Orapred®、Pediapred®及Prelone®出售)、潑尼松(prednisone) (以商標名Deltasone®、Liquid Red®、Meticorten®及Orasone®出售)、甲基潑尼松龍(亦稱為6-甲基潑尼松龍、乙酸甲基潑尼松龍、甲基潑尼松龍琥珀酸鈉，以商標名Duralone®、Medralone®、Medrol®、M-Prednisol®及Solu-Medrol®出售)；抗組胺，例如苯海拉明(diphenhydramine)(例如，Benadryl®)、羥嗪及賽庚啉(cyproheptadine)；及支氣管擴張劑，例如β腎上腺素能受體激動劑、沙丁胺醇(albuterol) (例如，Proventil®)及特布他林(terbutaline) (Brethine®)。

用於與本發明化合物組合之尤其感興趣之免疫調節劑包括以下中之一或多者：共刺激分子之活化劑或免疫檢查點分子之抑制劑(例如，PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3或CTLA4中之一或多種抑制劑)或其任一組合。

在某些實施例中，免疫調節劑係共刺激分子之活化劑。在一個實施例中，共刺激分子之激動劑係選自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、

SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配體之激動劑(例如，激動抗體或其抗原結合片段或可溶性融合物)。

在某些實施例中，免疫調節劑係免疫檢查點分子之抑制劑。在一個實施例中，免疫調節劑係PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及/或TGFR β 之抑制劑。在一個實施例中，免疫檢查點分子之抑制劑抑制PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3或CTLA4或其任一組合。術語「抑制」或「抑制劑」包括某一參數(例如，所給分子之活性)之降低，例如，免疫檢查點抑制劑。例如，此術語包括抑制至少5%、10%、20%、30%、40%或更多之活性，例如，PD-1或PD-L1活性。因此，抑制無需為100%。

一些患者可能在投與本發明化合物及/或其他抗癌劑期間及之後經歷噁心；因此，使用止吐劑預防噁心(上部胃)及嘔吐。適宜止吐劑包括阿瑞吡坦(aprepitant) (Emend®)、昂丹司瓊(ondansetron) (Zofran®)、鹽酸格拉司瓊(granisetron HCl) (Kytril®)、勞拉西泮(lorazepam) (Ativan®)、地塞米松(Decadron®)、丙氯拉嗪(prochlorperazine) (Compazine®)、卡索匹坦(casopitant) (Rezonic®及Zunrisa®)及其組合。

通常開具用以減輕在治療時段期間經歷之疼痛之藥物以使得患者更加舒適。通常使用常見的非處方止痛藥，例如Tylenol®。然而，類鴉片(opioid)止痛藥(例如氫可酮(hydrocodone)/撲熱息痛(paracetamol)或氫可酮/乙胺酚(acetaminophen) (例如，Vicodin®)、嗎啡(morphine) (例如，Astramorph®或Avinza®)、羥可酮(oxycodone) (例如，OxyContin®或Percocet®)、鹽酸羥嗎啡酮(oxymorphone hydrochloride)(Opana®)及芬太尼(fentanyl) (例如，Duragesic®))亦可用於減輕或終止疼痛。

在努力保護正常細胞免受治療毒性並限制器官毒性中，可使用細胞保護劑(例如神經保護劑、自由基清除劑、心臟保護劑、蔥環類外滲物中和劑、營養素及諸如此類)作為輔助療法。適宜細胞保護劑包括胺磷汀(Amifostine) (Ethyol®)、麩醯胺酸、地美司鈉(dimesna) (Tavocept®)、美司鈉(Mesnex®)、右雷佐生(dexrazoxane) (Zinecard®或Totect®)、紮利羅登(xaliproden) (Xapрила®)及甲醯四氫葉酸(亦稱為甲醯四氫葉酸鈣、噬橙菌因子(citrovorum factor)及亞葉酸)。

藉由編號、通用名或商品名標識之活性化合物的結構可自標準綱要「默克索引(The Merck Index)」之現行版本或自(例如)國際專利(Patents International) (例如IMS World Publications)等數據庫獲得。

在一個實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含至少一種本發明化合物(例如，本發明化合物)或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑適宜，其用於單獨或與其他抗癌劑一起投與人類或動物個體。

在一個實施例中，本發明提供治療罹患細胞增殖性疾病(例如癌症)之人類或動物個體之方法。本發明提供治療需要該治療之人類或動物個體之方法，其包含向個體單獨或與其他抗癌劑組合投與治療有效量之本發明化合物(例如，本發明化合物)或其醫藥上可接受之鹽。

具體而言，組合物將調配在一起作為組合治療劑或進行單獨投與。

在用於治療惡性腫瘤之組合療法中，本發明化合物及其他抗癌劑可無特定時間限制的同時、併行或依序投與，其中該投與在個體身體內提供治療有效量之兩種化合物。

在較佳實施例中，本發明化合物及其他抗癌劑通常係藉由輸注或以經口方式以任一順序依序投與。給藥方案可端視疾病之階段、患者之身體健康狀況、個別藥物之安全特性及個別藥物之耐受性以及投

與該組合之主治醫師及從業醫師熟知之其他準則而變化。可端視用於治療之具體循環而彼此相隔幾分鐘、幾小時、幾天或甚至幾週投與本發明化合物及其他抗癌劑。另外，循環可包括在治療循環期間較一藥物更經常地投與另一種藥物及每次以不同的劑量投與藥物。

在本發明之另一態樣中，提供包括一或多種本發明化合物及如本文所揭示之組合伴侶之套組。代表性套組包括(a)本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽，(b)至少一種組合伴侶，例如，如上文所指示，其中該套組可包含包裝插頁或其他標記(包括投與說明書)。

本發明化合物亦可有利地與已知治療方法(例如，投與激素或尤其輻射)組合。具體而言，本發明化合物可用作輻射敏化劑，尤其用於治療對輻射療法展現差敏感性之腫瘤。

在本發明之另一態樣中，提供包括一或多種本發明化合物及如本文所揭示之組合伴侶之套組。代表性套組包括(a)本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、(b)至少一種組合伴侶，例如，如上文所指示，其中該套組可包含包裝插頁或其他標記(包括投與說明書)。

在本發明之組合療法中，本發明化合物及另一治療劑可由相同或不同的製造商來製造及/或調配。另外，本發明化合物及另一治療劑(或醫藥劑)可在以下情形中一起提供於組合療法中：(i) 在向醫師發佈組合產品之前(例如在包含本發明化合物及另一治療劑之套組之情形下)；(ii)在即將投與前由醫師本身實施(或在醫師指導下)；(iii)在(例如)依序投與本發明化合物及另一治療劑期間由患者本身實施。

本發明化合物亦可用作涉及EED及/或PRC2之測試或分析中之標準或參考化合物，例如用作品質標準品或對照。該等化合物可提供於商業套組中以(例如)用於涉及髓過氧化物酶活性之醫藥研究。例如，本發明化合物可在分析中用作參考以比較其已知活性與具有未知活性之化合物。此可確保實驗者合理實施分析且提供比較依據，尤其在測

試化合物係參考化合物之衍生物之情形下。在研發新的分析或方案時，可使用本發明化合物測試其有效性。本發明化合物亦可用於涉及EED及/或PRC2之診斷分析中。

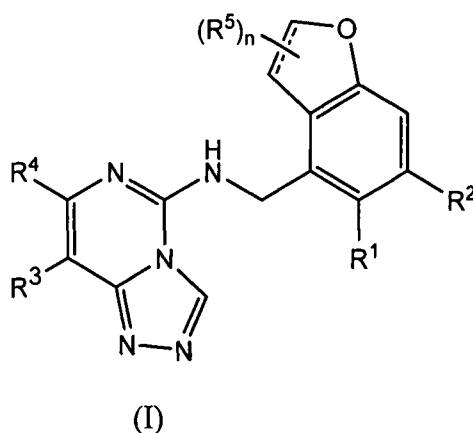
可端視用於投與藥物之方法以各種方式包裝所施用醫藥組合物(或調配物)。通常，分配用物件包括其中置有呈適當形式之醫藥調配物之容器。適宜容器為熟習此項技術者所熟知且包括諸如以下等材料：瓶(塑膠及玻璃瓶)、藥囊、安瓿瓶(ampoule)、塑膠袋、金屬圓筒及諸如此類。容器亦可包括防擾配件以防止不慎接觸到包裝中之內容物。另外，容器上置有闡述容器內容物之標記。該標記亦可包括適當警告。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物，



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

====係單鍵或雙鍵；

R^1 及 R^2 獨立地係H或鹵素；

R^3 獨立地選自：鹵素、苯基及包含碳原子及1至4個選自N、 NR^a 、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之5至6員雜芳基；其中該苯基及該雜芳基經0至3個 R^{3A} 取代；

每一 R^{3A} 獨立地選自：鹵素、CN、 $-(O)_m-$ (經0至1個 R^{3B} 取代之 C_1-C_6 烷基)、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 鹵烷氧基、 R^{3C} 、 $-OR^{3C}$ 、 $-C(=O)R^{3D}$ 、 $NR^{3E}R^{3F}$ 、 $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$ 、 $-NHC(=O)R^{3D}$ 、 $-S(=O)_2R^{3D}$ 、 $-S(=O)_2NR^{3E}R^{3F}$ 、 $-NHS(=O)_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 及 $-CR^{3C}R^{3E}R^{3G}$ ；

R^{3B} 獨立地選自：OH、 NR^eR^f 、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)NR^eR^f$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 及包含碳原子及1至2個選自N、 NR^a 、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之5至6員雜環烷基；其中該雜環烷基經0至2個 R^e 取代；

每一 R^{3C} 獨立地選自： C_3-C_6 環烷基、苯基及包含碳原子及1至4個選自N、 NR^a 、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之4至7員雜環；其中每

一部分經0至2個 R^c 取代；

每一 R^{3D} 獨立地選自： C_1 - C_4 烷基及 R^{3C} ；

R^{3E} 及 R^{3G} 在每次出現時獨立地選自： H 及 C_1 - C_4 烷基；

每一 R^{3F} 獨立地選自： H 及經0至1個 R^d 取代之 C_1 - C_4 烷基；

R^4 獨立地選自： H 、鹵素及 C_1 - C_4 烷基；

R^5 獨立地選自 OH 及 C_1 - C_4 烷基；

每一 R^a 獨立地選自： H 、 $\rightarrow O$ 、經0至1個 R^b 取代之 C_1 - C_4 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 C_3 - C_6 環烷基及苯甲基；

R^b 獨立地選自：鹵素、 OH 及 C_1 - C_4 烷氧基；

每一 R^c 獨立地選自： $=O$ 、鹵素、 OH 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及 C_1 - C_4 鹵烷氧基；

R^d 獨立地選自： OH 及 NR^eR^f ；

R^e 及 R^f 在每次出現時獨立地選自： H 及 C_1 - C_4 烷基；

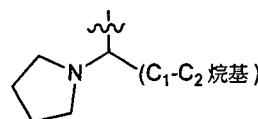
每一 p 獨立地選自0、1及2；且

m 及 n 在每次出現時獨立地選自0及1。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

每一 R^{3A} 獨立地選自：鹵素、 CN 、 $-(O)_m$ -(經0至1個 R^{3B} 取代之 C_1 - C_4 烷基)、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、 R^{3C} 、 $-C(=O)R^{3D}$ 、 $NR^{3E}R^{3F}$ 、 $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$ 、 $-S(=O)_2R^{3D}$ 、 $-S(=O)_2NHR^{3F}$ 、

$NHS(=O)_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-O-C_3-C_6$ 環烷基及



；

R^a 獨立地選自： H 、 $\rightarrow O$ 、經0至1個 R^b 取代之 C_1 - C_4 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 及 C_3 - C_6 環烷基；

R^4 係 H ；

m獨立地選自0及1；且

n為0。

3. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 獨立地係H或F；

R^2 係H；且

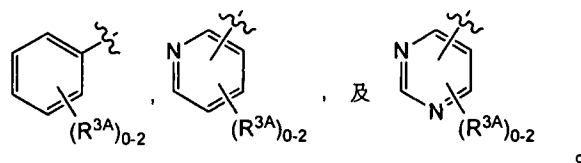
R^3 獨立地選自：苯基及包含碳原子及1至2個選自N及 NR^a 之雜原子之6員雜芳基；其中該苯基及該雜芳基經0至3個 R^{3A} 取代。

4. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^3 獨立地選自：苯基、吡啶基、嘧啶基、嗒嗒基及吡嗒基；其中每一部分經0至3個 R^{3A} 取代。

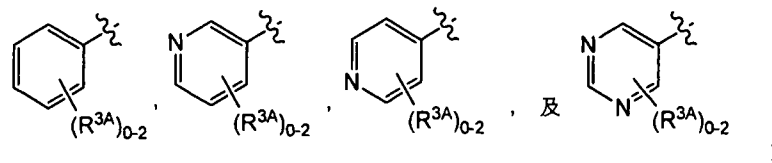
5. 如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^3 獨立地選自：



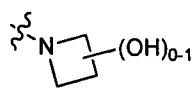
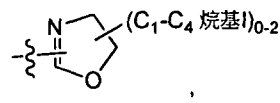
6. 如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

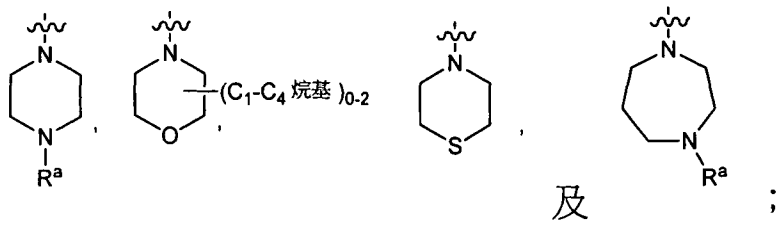
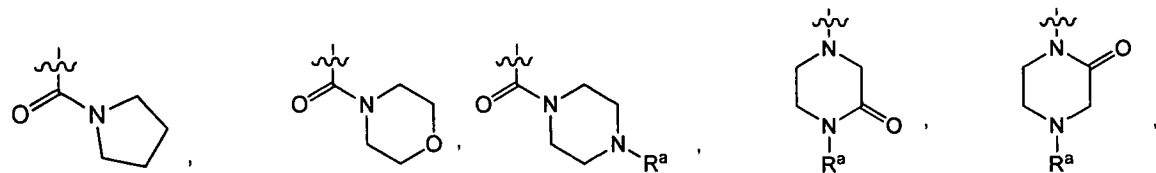
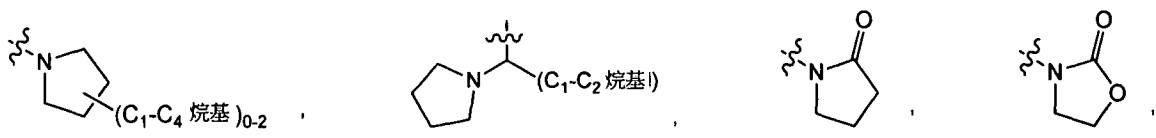
R^3 獨立地選自：



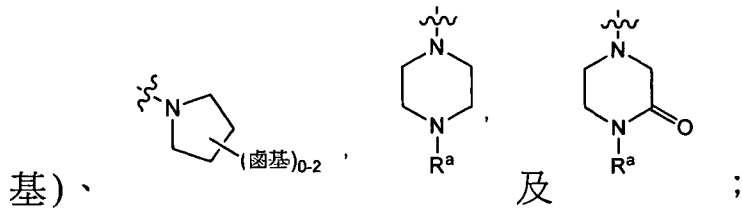
每一 R^{3A} 獨立地選自：鹵素、CN、 $-(O)_m$ -(經0至1個 R^{3B} 取代之 C_1 - C_4 烷基)、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 鹵烷氧基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_4\text{烷基})(CH_2)_2N(C_1-C_4\text{烷基})_2$ 、 $-CH_2NHC(=O)(C_1-C_4\text{烷基})$ 、-

$S(=O)_2R^{3D}$ 、 $-S(=O)_2NH$ (經 0 至 1 個 OH 取代之 C_1-C_4 烷基)、 $-NHS(=O)_2(C_1-C_4$ 烷基)、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基)

基) $_2$ 、 C_3-C_6 環烷基、, ,



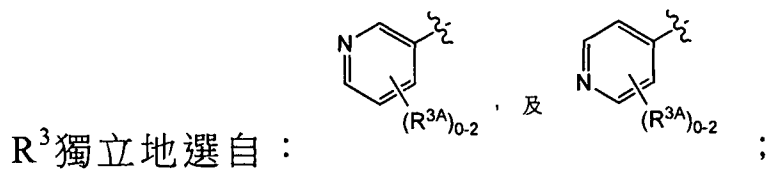
R^{3B} 獨立地選自： OH 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 C_1-C_4 烷氧基、 $-C(=O)N(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ 、 $-S(=O)_2(C_1-C_4$ 烷基)



R^{3D} 獨立地選自： C_1-C_4 烷基及 1H-六氫吡啶-4-基；且

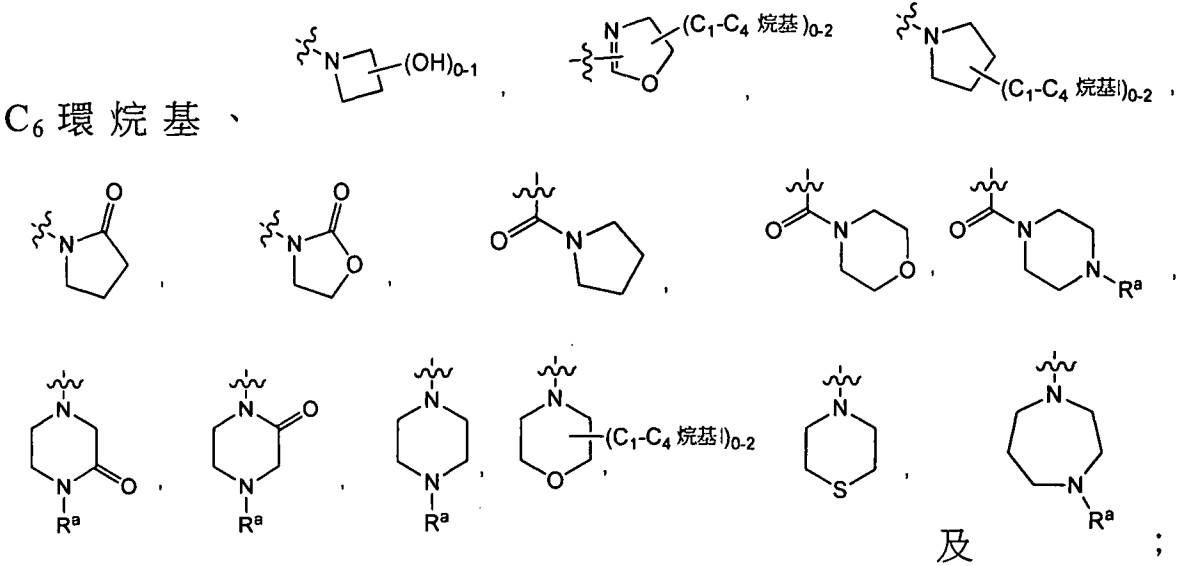
每一 R^a 獨立地選自： H 、 C_1-C_4 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)(C_1-C_4$ 烷基)及 $-CO_2(C_1-C_4$ 烷基)。

7. 如請求項 1 至 6 中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

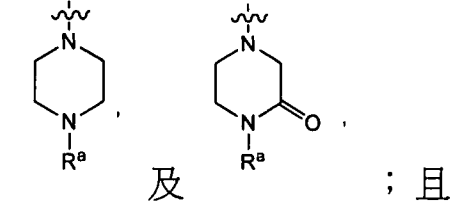


每一 R^{3A} 獨立地選自：鹵素、 CN 、 $-(O)_m$ -(經 0 至 1 個 R^{3B} 取代之

C₁-C₄ 烷基)、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 鹵烷氧基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄ 烷基)、-C(=O)N(C₁-C₄ 烷基)₂、-C(=O)N(C₁-C₄ 烷基)(CH₂)₂N(C₁-C₄ 烷基)₂、-CH₂NHC(=O)(C₁-C₄ 烷基)、-S(=O)₂(C₁-C₄ 烷基)、NH₂、NH(C₁-C₄ 烷基)、N(C₁-C₄ 烷基)₂、C₃-



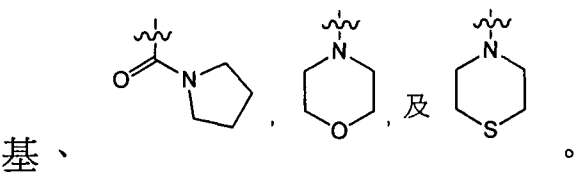
R^{3B} 獨立地選自：OH、N(C₁-C₄ 烷基)₂、C₁-C₄ 烷氧基、-C(=O)N(C₁-C₄ 烷基)₂、-S(=O)₂(C₁-C₄ 烷基)、



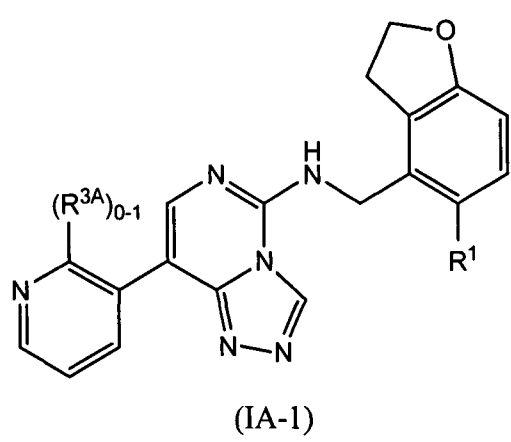
每一R^a獨立地選自：H、C₁-C₄ 烷基、-C(=O)H、-C(=O)(C₁-C₄ 烷基)及-CO₂(C₁-C₄ 烷基)。

8. 如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

每一R^{3A}獨立地選自：F、Cl、CH₃、-CH₂OH、CH₂F、CHF₂、CF₃、CN、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCHF₂、-C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂NHC(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、NH₂、環丙



9. 如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式(IA-1)：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 獨立地係H或F；且

R^{3A} 獨立地選自：F、 CH_3 、 $-CH_2OH$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 及 $-OCH_3$ 。

10. 如請求項1或2之化合物，其中：

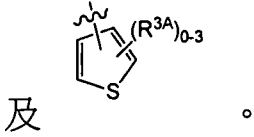
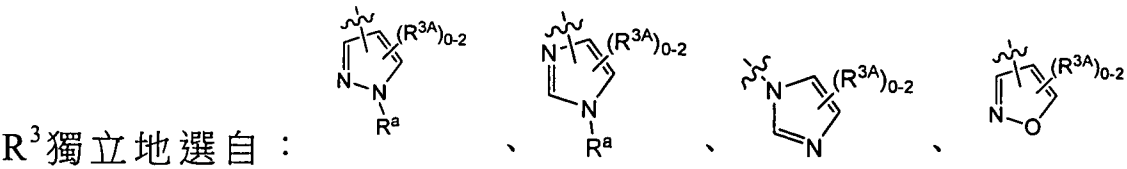
R^1 獨立地係H或F；

R^2 係H；

R^3 獨立地係包含碳原子及1至4個選自N、 NR^a 、O及 $S(O)_p$ 之雜原子之5員雜芳基；其中該雜芳基經0至3個 R^{3A} 取代；且

R^a 獨立地選自：H、經0至1個 R^b 取代之 C_1 - C_4 烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)(C_1$ - C_4 烷基)、 $-CO_2(C_1$ - C_4 烷基)、 C_3 - C_6 環烷基及苯甲基。

11. 如請求項1、2或10中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

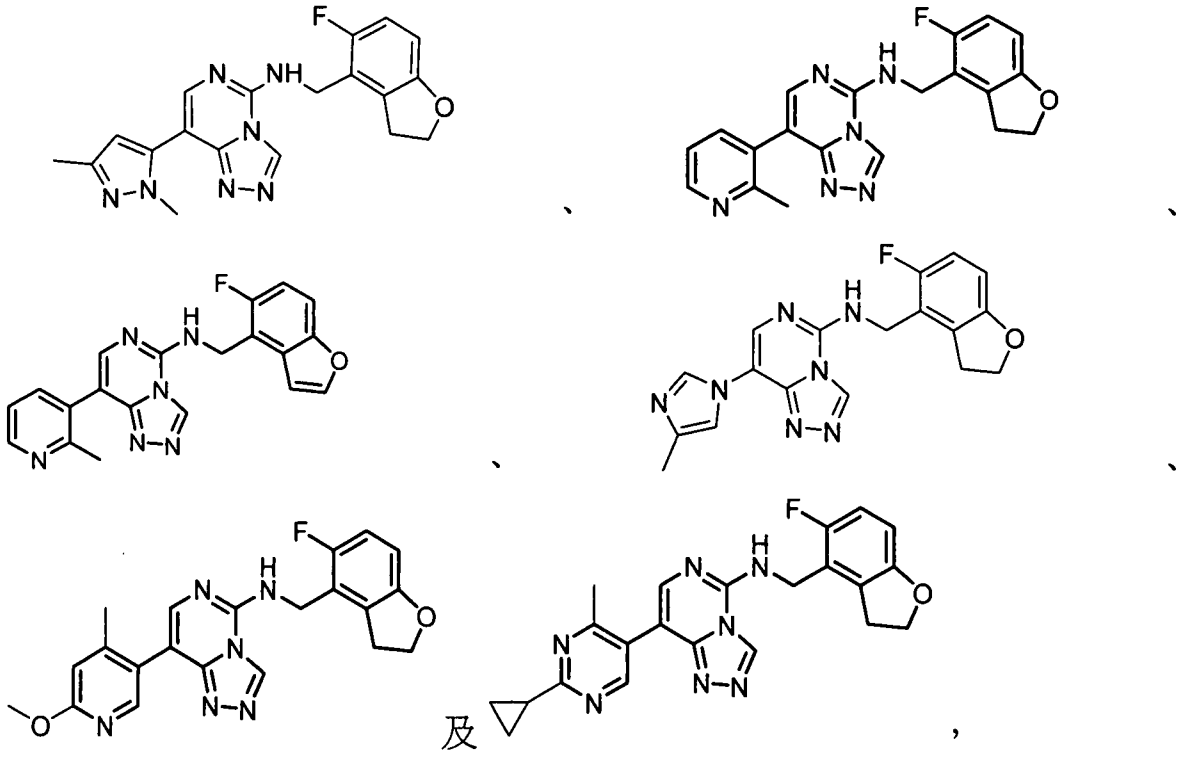


12. 如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^1 係F。

13. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自實例1至245。

14. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自：



或其醫藥上可接受之鹽。

15. 一種醫藥組合物，其包含一或多種醫藥上可接受之載劑及如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

16. 如請求項15之醫藥組合物，其進一步包含至少一種其他治療劑。

17. 如請求項16之醫藥組合物，其中該至少一種其他治療劑係選自其他抗癌劑、免疫調節劑、抗過敏劑、止吐劑、疼痛緩解劑、細胞保護劑及其組合。
18. 如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中。
19. 一種如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療由EED及/或PRC2介導之疾病或病症之醫藥。
20. 如請求項19之用途，其中該疾病或病症係選自彌漫型大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、其他淋巴瘤、白血病、多發性骨髓瘤、間皮瘤、胃癌、惡性橫紋肌樣瘤、肝細胞癌、前列腺癌、乳癌、膽管及膽囊癌、膀胱癌；腦瘤，包括神經母細胞瘤、神經鞘瘤、神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤及星細胞瘤；子宮頸癌、結腸癌、黑色素瘤、子宮內膜癌、食道癌、頭頸癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰臟癌、腎細胞癌、直腸癌、甲狀腺癌、副甲狀腺腫瘤、子宮腫瘤及軟組織肉瘤。