



(10) 授权公告号 CN 110337294 B

(45) 授权公告日 2022.11.01

(21) 申请号 201780083801.0

(22) 申请日 2017.11.17

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110337294 A

(43) 申请公布日 2019.10.15

(30) 优先权数据

62/423,919 2016.11.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.07.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/062148 2017.11.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/094137 EN 2018.05.24

(73) 专利权人 囊性纤维化基金会

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 约瑟夫·沃尔特·斯特罗巴赫

大卫·克里斯多夫·林伯格

约翰·保罗·马提亚斯

阿特利·托拉伦森

拉吉亚·阿尔德林·丹尼

克里斯托夫·沃尔夫冈·查普夫

丹尼尔·埃尔鲍姆

洛里·克里姆·加夫林

伊凡·维克托罗维奇·叶夫列莫夫

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

专利代理师 王颖煜 李唐

(51) Int.Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 2009062118 A2, 2009.05.14

W0 2015091532 A1, 2015.06.25

US 2007293516 A1, 2007.12.20

审查员 于凡

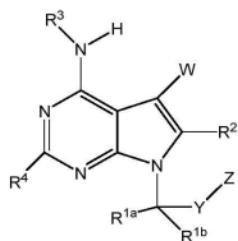
权利要求书1页 说明书202页

(54) 发明名称

作为CFTR增效剂的吡咯并嘧啶

(57) 摘要

本发明涉及式(I)化合物,

其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $W$ 、 $Y$ 和

I

Z如本文所述,及其药学上可接受的盐。所述化合物是囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)的增效剂。本发明还公开了包含该化合物,任选与其他治疗剂组合的药物组合物,以及通过施用所述化合物加强在哺乳动物(包括人)中的CFTR的方法。这些化合物可用于治疗囊性纤维化(CF)、哮

喘、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、便秘、糖尿病、干眼症、胰腺炎、鼻窦炎、干燥综合征和其他CFTR相关疾病。

1. 化合物7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺或其药学上可接受的盐。

2. 化合物4-氨基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈或其药学上可接受的盐。

3. 化合物7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。

4. 化合物4-氨基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈。

## 作为CFTR增效剂的吡咯并嘧啶

### 技术领域

[0001] 本发明涉及囊性纤维化跨膜传导调节因子 (CFTR) 的小分子增效剂。本发明还涉及包含增效剂的药物组合物,其任选地与其他治疗剂组合,以及通过施用小分子CFTR增效剂在哺乳动物(包括人)中增强CFTR的功效的方法。本发明还涉及用CFTR增效剂治疗哺乳动物(包括人)的囊性纤维化和其他疾病。更具体地,本发明涉及2,5,6,7-四取代-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺衍生物,其用于治疗囊性纤维化(CF)、哮喘、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、便秘、糖尿病、干眼症、胰腺炎、鼻窦炎、干燥综合征和其他CFTR相关疾病。

### 背景技术

[0002] 囊性纤维化(CF)是影响高加索人最常见的致死性遗传疾病。CF是一种常染色体隐性遗传疾病,发病率介于2000个活产婴儿中1个和3000个活产婴儿中1个(Cutting,G.R.,Accurso,F.,Ramsey,B.W.,and Welsh,M.J.,Online Metabolic&Molecular Bases of Inherited Disease,McGraw-Hill,2013)。全球有超过70,000人受到影响,其中大约33,000人在美国([www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/](http://www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/))。CF的标志是导致气道阻塞、感染和炎症的粘液分泌过多和粘液间隙缺陷;胰腺功能不全;和汗液氯化物浓度升高。CF是一种影响肺、胰腺和胃肠道、肝胆和生殖道的多系统疾病(R.D.Coakley et al.,in Cystic Fibrosis,Eds.Hodson,M.,Geddes,D.,and Bush,A.,Edward Arnold,Third Ed.,2007,pp.59-68)。

[0003] 对于大多数患者而言,对于不能解决疾病根本原因的支持疗法的护理负担很大。支持疗法包括物理气道清除技术、吸入药物(粘液溶解剂,抗生素和高渗盐水)、口服抗炎药物、胰酶替代物和营养补充剂(Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2011Annual Data Report to the Center Directors,Cystic Fibrosis Foundation,Bethesda,Maryland,2012)。囊性纤维化患者存活的中位年龄是进入生命的第四个十年。

[0004] 囊性纤维化是由CFTR(囊性纤维化跨膜传导调节因子)基因的突变引起的,其是一种在上皮细胞和其他组织中发现的离子通道。CFTR存在于气道、肠、胰腺和汗腺中的上皮细胞的顶膜上(G.R.Cutting,Accurso,F.,Ramsey,B.W.,and Welsh,M.J.,Online Metabolic&Molecular Bases of Inherited Disease,McGraw-Hill,2013)。CFTR中的突变被分为六种类型(Welsh,M.J.,and Smith,A.E.,Cell,1993,73,1251-1254and Sloane,P.A.,and Rowe,S.M.,Curr.Opin.Pulm.Med.,2010,16,591-597):1)由于缺失、无意义或移码突变导致的过早终止,2)由于折叠不当导致的有缺陷的转运出内质网,3)门控不当,4)由于通道孔的变化而导致的电导减少,5)由于剪接改变导致的通道产生减少,和6)来自质膜的胞吞作用增加。

[0005] 已知CFTR中近2000种不同的突变会引起CF。CFTR的Phe508的缺失(F508del)发生在约70%的CFTR等位基因中(Bobadilla,J.L.et al.,Human Mutation,2002,19,575-606)。大约50%的患者是F508del纯合子并且大约40%是杂合子,使得在约90%的患者中存在至少一个F508del拷贝。G551D是第三种最常见的突变,并且在约4%的患者中存在

(Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2011 Annual Data Report to the Center Directors, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland, 2012)。

[0006] 由于通道密度降低和通道门控受损两者, F508del突变导致CFTR功能丧失。由于蛋白质错误折叠, 顶膜处的通道密度降低。错误折叠的CFTR被细胞质量控制机制识别并降解(Ward, C.L. and Kopito, R.R., J. Biol. Chem., 1994, 269, 25710-25718)。F508del功能进一步降低, 因为它具有显著降低的通道开放概率(门控缺陷)(Dalemans, W. et al., Nature, 1991, 354, 526-528)。G551D突变导致蛋白质具有正常折叠但受损的门控(Illek, B. et al., Am. J. Physiol., 1999, 277, C833-C839)。

[0007] 被称为“校正剂”的小分子已被证明可逆转F508del CFTR的折叠/转运缺陷并增加质膜上的CFTR通道的密度(Pedemonte, N. et al., J. Clin. Invest., 2005, 115, 2564-2571, Van Goor, F. et al., Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2006, 290, L1117-1130, Van Goor, F. et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2011, 108, 18843-18848)。“增效剂”是小分子, 其可增加突变CFTR的通道开放概率, 从而逆转门控缺陷。F508del的药理学修复被认为至少需要校正剂和增效剂来解决折叠和门控缺陷, 而G551D可能仅从增效剂中受益。

[0008] **Kalydeco®** (ivacaftor, VX-770) 是一种市售增效剂, 其可改善G551D的门控特性。在G551D患者中, 它显著改善肺功能(预测的FEV<sub>1</sub>的百分比增加10-13%), 允许体重增加, 并减少肺部恶化的频率(Ramsey, B.W. et al., New Eng. J. Med., 2011, 365, 1663-1672, Davies, J.C. et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med., 2013, 187, 1219-1225)。**Kalydeco®** 也被批准用于G1244E、G1349D、G178R、G551S、S1251N、S1255P、S549N和S549R突变的人群, 并且正在研究对包括那些具有部分功能的突变在内的其他突变的应用。

[0009] 虽然使用**Kalydeco®**进行单药治疗并未导致F508del纯合子患者有任何明显改善(Flume, P.A. et al., Chest, 2012, 142, 718-724), 但校正剂(VX-809, lumacaftor或VX-661, tezacaftor)与**Kalydeco®**的组合导致肺功能适度改善(预测FEV<sub>1</sub>的百分比增加3-4%)(Wainwright, C.E. et al., N. Engl. J. Med., 2015, 373, 220-231, Pilewski, J.M. et al., J. Cystic Fibrosis, 2015, 14, Suppl. 1, S1)。VX-809和**Kalydeco®**组合(称为**Orkambi®**)是对于F508del纯合子患者的上市疗法。

[0010] 对于G551D和F508del患者群体, 预期改进的疗法将为患者提供进一步的益处。大多数G551D患者是G551D/F508del复合杂合子, 并且使用校正剂VX-661和**Kalydeco®**的组合治疗导致肺功能比单独使用**Kalydeco®**治疗进一步增强(Pilewski, J.M. et al., J. Cystic Fibrosis, 2015, 14, Suppl. 1, S1)。

[0011] 与中度CFTR功能障碍相关的CFTR突变在患有与囊性纤维化共享某些疾病表现但不符合囊性纤维化诊断标准的病症的患者中也是明显的。在这些患者中, 可发生上皮细胞层的CFTR功能障碍, 并产生异常的粘液和内分泌分泌物, 其类似于表征囊性纤维化的那些。也可以获得CFTR功能障碍。慢性吸入微粒刺激物, 包括香烟烟雾、污染和灰尘, 可导致CFTR离子通道活性降低。

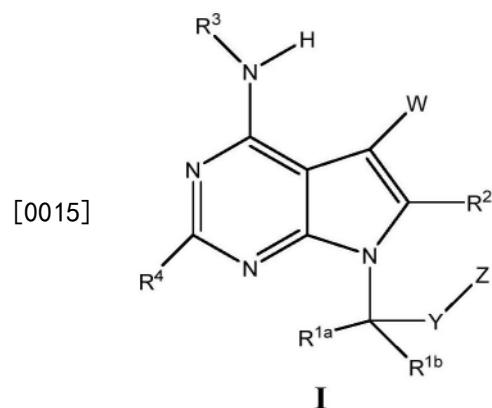
[0012] CFTR活性的调节也会有益于不直接由CFTR突变引起的其他疾病, 例如由CFTR介导的分泌性疾病和其他蛋白质折叠疾病。CFTR调节许多细胞上皮细胞的氯化物和碳酸氢盐通

量,以控制流体运动、蛋白质溶解、粘液粘度和酶活性。CFTR的缺陷会导致许多器官(包括肝脏和胰腺)的气道或导管堵塞。增效剂是增强细胞膜中存在的CFTR的门控活性的化合物。任何涉及粘液增稠、流体调节受损、粘液清除受损或导致炎症和组织破坏的导管阻塞的疾病都可能成为增效剂的候选者。因此,存在对作为CFTR增效剂的新型小分子的显著治疗需求。

[0013] 除了囊性纤维化,CFTR相关疾病或其他可能受益于CFTR活性调节的疾病包括但不限于哮喘、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、便秘、糖尿病、干眼症、胰腺炎、鼻窦炎和干燥(SjögRen)综合征。

## 发明内容

[0014] 本发明第一方面的第一实施方案是式I化合物



[0016] 或其药学上可接受的盐,其中

[0017] W选自苯基,其任选地与五至六元环烷基或五至六元杂环烷基稠合,所述杂环烷基包含每次出现时独立地选自N、O和S(O)<sub>n</sub>的一个、两个、三个或四个杂原子;

[0018] 包含每次出现时独立地选自N、O和S(O)<sub>n</sub>的一个、两个、三个或四个杂原子的五至十元杂芳基;

[0019] 包含每次出现时独立地选自N、O和S(O)<sub>n</sub>的一个、两个、三个或四个杂原子的四至七元杂环烷基;和

[0020] C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基;

[0021] 其中,所述苯基、杂芳基、杂环烷基和环烷基任选被一个、两个、三个、四个或五个R<sup>5</sup>取代;

[0022] Y是包含每次出现时独立地选自N、O和S(O)<sub>n</sub>的一个、两个、三个或四个杂原子的五元杂芳基;其中,所述杂芳基任选被独立地选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基的一个、两个或三个取代基取代;

[0023] Z选自苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基、包含每次出现时独立地选自N、O和S(O)<sub>n</sub>的一个、两个或三个杂原子的五元或六元杂芳基,和包含每次出现时独立地选自N、O和S(O)<sub>n</sub>的一个、两个或三个杂原子的四至七元杂环烷基;其中所述苯基、烷基、环烷基、杂芳基和杂环烷基各自独立地任选地被一个、两个、三个、四个或五个R<sup>6</sup>取代;

[0024] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>各自独立地选自-H、-OH、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基和包含各自独立地选自N、O和S(O)<sub>n</sub>的一个、两个或三个杂原子的四至七元杂环烷基;其中所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选被一个、两个或三个取代基取代,所述取代基各自独立地选自卤素、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>

环烷基和包含各自独立地选自N、O和S(O)<sub>n</sub>的一个、两个或三个杂原子的四至七元杂环烷基；并且其中每个C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基和每个四至七元杂环烷基任选地被每次出现时独立地选自-OH、卤素和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的一个、两个或三个取代基取代；或

[0025] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>与它们所连接的碳一起形成C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基或包含各自独立地选自N、O和S(O)<sub>n</sub>的一个、两个或三个杂原子的四至七元杂环烷基；并且其中每个C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基和每个四至七元杂环烷基任选被一个、两个或三个独立地选自-OH、卤素和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基的取代基取代，

[0026] R<sup>2</sup>选自-H、卤素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基；

[0027] R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>在每次出现时独立地选自-H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基；

[0028] R<sup>5</sup>在每次出现时独立地选自卤素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-OR<sup>7</sup>、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup>)C(=O)R<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、氧代、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>烷氧基烷基、-S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C(=O)R<sup>7</sup>和包含每次出现时独立地选自N、O和S(O)<sub>n</sub>的一个、两个、三个或四个杂原子的五元杂芳基，其中所述杂芳基任选被每次出现时独立地选自卤素、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-OR<sup>7</sup>、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>和-SR<sup>7</sup>的一个、两个或三个取代基取代；

[0029] R<sup>6</sup>在每次出现时独立地选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、-OR<sup>7</sup>、-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>和-SR<sup>7</sup>；

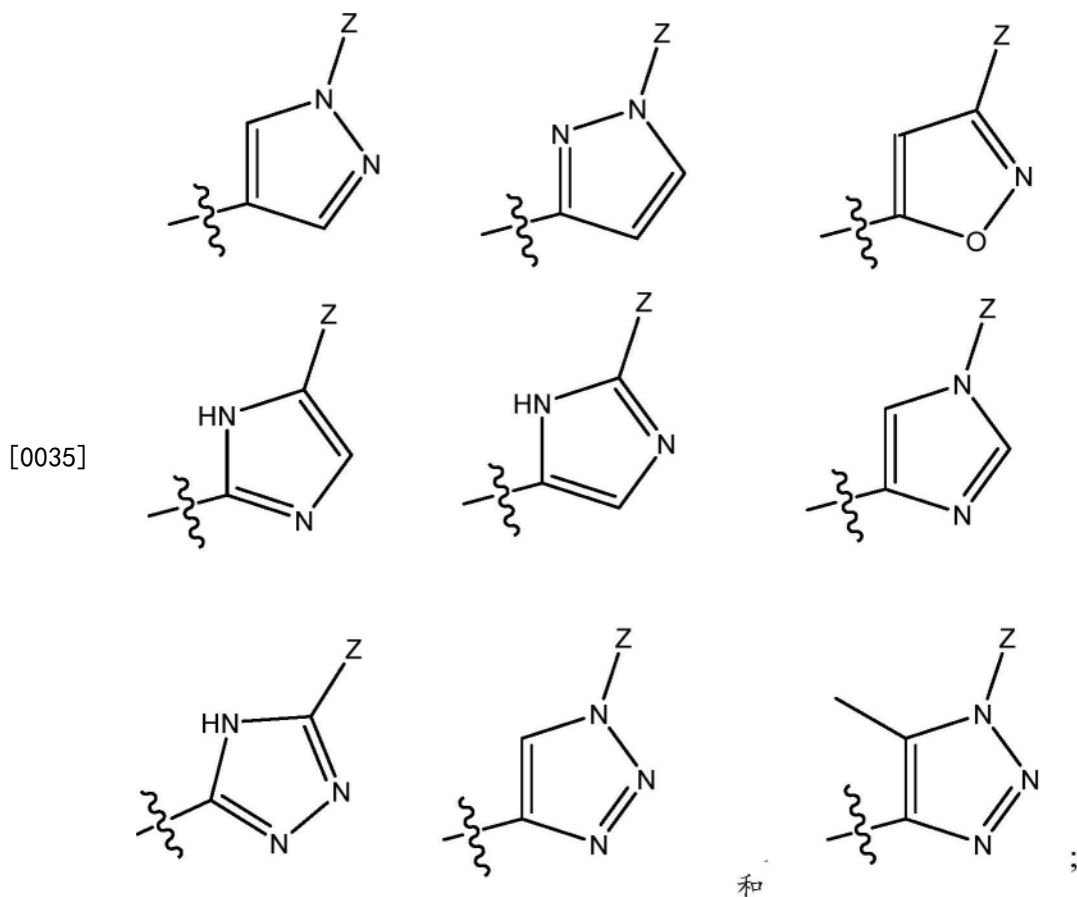
[0030] R<sup>7</sup>在每次出现时独立地选自-H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基；并且

[0031] n在每次出现时独立地为0、1或2。

[0032] 本发明第一方面的第二实施方案是第一实施方案的化合物，其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>均为-H；或其药学上可接受的盐。

[0033] 本发明第一方面的第三实施方案是第二实施方案的化合物，其中Y选自吡唑、三唑、咪唑或异噁唑，其各自任选被C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代；或其药学上可接受的盐。

[0034] 本发明第一方面的第四实施方案是第二实施方案的化合物或其药学上可接受的盐，其中部分Y-Z选自：



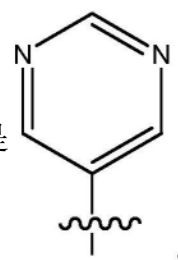
[0036] 或其药学上可接受的盐。

[0037] 本发明第一方面的第五实施方案是第三实施方案的化合物,其中W是苯基,其任选被一个、两个或三个 $R^5$ 取代;或其药学上可接受的盐。

[0038] 本发明第一方面的第六实施方案是第三实施方案的化合物,其中W选自嘧啶基、吡啶基、吡嗪基和吡唑基,其各自任选地被一个、两个或三个 $R^5$ 取代;或其药学上可接受的盐。

[0039] 本发明第一方面的第七实施方案是第三实施方案的化合物,其中W是 $C_3$ - $C_7$ 环烷基,其任选被一个、两个或三个 $R^5$ 取代;或其药学上可接受的盐。

[0040] 本发明第一方面的第八实施方案是第六实施方案的化合物,其中W是



其任选地被一个、两个或三个 $R^5$ 取代;

[0041]  $R^5$ 在每次出现时独立地选自 $-OCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 和 $-N(CH_3)_2$ ;或其药学上可接受的盐。

[0042] 本发明第一方面的第九实施方案是第三实施方案的化合物,其中Z选自苯基、 $C_3$ - $C_7$ 环烷基和 $C_1$ - $C_6$ 烷基,其各自任选地被一个、两个或三个 $R^6$ 取代;或其药学上可接受的盐。

[0043] 本发明第一方面的第十实施方案是第九实施方案的化合物,其中Z是苯基,其任选被一个或两个氟或氯取代;或其药学上可接受的盐。

[0044] 本发明第一方面的第十一实施方案是第九实施方案的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基;或其药学上可接受的盐。

[0045] 本发明第一方面的第十二实施方案是第二实施方案的化合物,其中R<sup>2</sup>选自:-H、-CN和-Br;或其药学上可接受的盐。

[0046] 本发明第一方面的第十三实施方案是一种化合物,其选自:

[0047] 4-氨基-5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0048] 4-氨基-5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{(1R)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0049] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0050] 4-氨基-7-{(1R)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0051] 4-氨基-7-{(1R)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0052] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0053] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0054] 4-氨基-7-{(1R)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0055] 4-氨基-7-{(1R)-1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0056] 4-氨基-7-{(1S)-1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0057] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0058] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0059] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0060] 4-氨基-7-{(1R)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0061] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0062] 4-氨基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0063] 4-氨基-7-{[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

- [0064] 4-氨基-5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;
- [0065] 4-氨基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;
- [0066] 6-溴-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0067] 5-[4-(环丙氧基)苯基]-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0068] 5-环丁基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0069] 5-(4-氯苯基)-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0070] 5-[6-(环丙氧基)吡啶-3-基]-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0071] 5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-[(1S)-1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0072] 7-[(1S)-1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0073] 5-(4-氯苯基)-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0074] 7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0075] 7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0076] 5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0077] 5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0078] 7-{(1S)-1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0079] 7-{(1S)-1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0080] 7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0081] 7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0082] 7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0083] 7-{(1S)-1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基

吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0084] 7-{(1S)-1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0085] 7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0086] 7-{(1S)-1-[2-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0087] 7-{(1S)-1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0088] 7-{(1S)-1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0089] 7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0090] 7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0091] 7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0092] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0093] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0094] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0095] 4-氨基-7-{(1R)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0096] 4-氨基-7-{(1R)-1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0097] 4-氨基-7-{(1R)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0098] 4-氨基-5-[2-(二氟甲氧基)嘧啶-5-基]-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0099] 4-氨基-5-(4-氯苯基)-7-{[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-腈;

[0100] 4-氨基-5-(4-氯苯基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0101] 5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0102] 5-(3-氟-4-甲基苯基)-7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

- [0103] 7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-5-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0104] 5-(4-乙氧基-3-氟苯基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0105] 5-(4-氯-2-甲氧基苯基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0106] 5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0107] 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[4-(甲基硫烷基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0108] 5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0109] 5-[2-氟-4-(甲基硫烷基)苯基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0110] 5-(4-氯-3-氟苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0111] 5-(3-氯-5-氟苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0112] 5-环丙基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0113] 4-(4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苄腈;
- [0114] 5-[4-(环丙氧基)苯基]-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0115] 5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-[(1S)-1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0116] 7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0117] 5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0118] 5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0119] 7-{(1R)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0120] 7-{(1S)-1-[1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0121] 7-{(1S)-1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;
- [0122] 7-{(1R)-1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-6-甲氧基

吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0123] 7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0124] 7-{(1R)-1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0125] 5-环丙基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0126] 7-{(S)-环丙基[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0127] 7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0128] 5-(4-氯苯基)-7-{(1S)-1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0129] 7-{(1S)-1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0130] 5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7-[[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0131] 5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-[[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0132] 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0133] 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0134] 7-[[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0135] 5-(4-氯苯基)-7-{2-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙-2-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0136] 5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0137] 5-(4-氯苯基)-7-[[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0138] 5-(4-氯苯基)-7-[(2-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0139] 5-(4-氯苯基)-7-[(3-环己基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0140] 7-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0141] 7-{(1S)-1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0142] 4-氨基-5-[6-(环丙氧基)吡啶-3-基]-7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,

3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;和

[0143] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0144] 或其药学上可接受的盐。

[0145] 本发明的第一方面的第十四实施方案是一种化合物,其选自:

[0146] 7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺;

[0147] 4-氨基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0148] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0149] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0150] 4-氨基-7-{(1R)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0151] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0152] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0153] 4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0154] 4-氨基-7-{(1R)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;和

[0155] 4-氨基-7-{[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈;

[0156] 或其药学上可接受的盐。

[0157] 本发明第一方面的第十五实施方案是化合物7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺或其药学上可接受的盐。

[0158] 本发明第一方面的第十六实施方案是化合物4-氨基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈或其药学上可接受的盐。

[0159] 本发明第一方面的第十七实施方案是化合物4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈或其药学上可接受的盐。

[0160] 本发明第一方面的第十八实施方案是化合物4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈或其药学上可接受的盐。

[0161] 本发明第一方面的第十九实施方案是化合物4-氨基-7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯

基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈或其药学上可接受的盐。

[0162] 本发明第二方面的第一实施方案是一种治疗需要治疗的患者的囊性纤维化、哮喘、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、便秘、糖尿病、干眼病、胰腺炎、鼻窦炎或干燥综合征(Sjögren's Syndrome)的方法,该方法包括向所述需要治疗的患者施用治疗有效量的根据第一方面的第一实施方案至第十九实施方案中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐。

[0163] 本发明第二方面的第二实施方案是一种治疗需要治疗的患者的囊性纤维化的方法,该方法包括向所述需要治疗的患者施用治疗有效量的根据第一方面的第一实施方案至第十九实施方案中任一项所述的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐。

[0164] 本发明第三方面的第一实施方案是根据第一方面的第一实施方案至第十九实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗囊性纤维化。

[0165] 本发明第四方面的第一实施方案是一种药物组合物,其包含治疗有效量的根据第一方面的第一实施方案至第十九实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0166] 本发明第四方面的第二实施方案是第四方面的第一实施方案的药物组合物,其还包含一种或多种另外的治疗剂。

[0167] 本发明第四方面的第三实施方案是第四方面的第二实施方案的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自CFTR增效剂、CFTR校正剂、上皮钠通道(ENaC)抑制剂、CFTR放大器、CFTR稳定剂、通读剂、寡核苷酸贴剂、自噬诱导剂和蛋白质稳定调节剂。

[0168] 本发明第四方面的第四实施方案是第四方面的第三实施方案的药物组合物,其中所述CFTR增效剂在每次出现时选自VX-770(Ivacaftor)、GLPG-1837、GLPG-2451、QBW-251、FDL-176、FDL-129、CTP-656和PTI-P271。

[0169] 本发明第四方面的第五实施方案是第四方面的第三实施方案的药物组合物,其中所述CFTR校正剂在每次出现时选自VX-809(lumacaftor)、VX-661(tezacaftor)、VX-983、VX-152、VX-440、VX-659、GLPG2737、P247-A、GLPG-2222、GLPG-2665、GLPG-2851、FDL-169和PTI-C1811。

[0170] 本发明第四方面的第六实施方案是第四方面的第三实施方案的药物组合物,其中所述上皮钠通道(ENaC)抑制剂在每次出现时选自SPX-101、QBW-276和VX-371。

[0171] 本发明第四方面的第七实施方案是第四方面的第三实施方案的药物组合物,其中所述CFTR放大器在每次出现时选自PTI-428和PTI-130。

[0172] 本发明第四方面的第八实施方案是第四方面的第三实施方案的药物组合物,其中所述CFTR稳定剂是N-91115(Cavosonstat)。

[0173] 本发明第四方面的第九实施方案是第四方面的第三实施方案的药物组合物,其中所述通读剂是阿他卢仑(ataluren)(PTC124)。

[0174] 本发明第四方面的第十实施方案是第四方面的第三实施方案的药物组合物,其中所述自噬诱导剂在每次出现时选自半胱胺与表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)的组合和CX-4945。

[0175] 本发明第五方面的第一实施方案是一种用于治疗需要治疗的患者的囊性纤维化

的方法,该方法包括将根据第四方面的第一至第十实施方案中任一项所述的药物组合物施用给所述需要治疗的患者。

[0176] 本发明第六方面的第一实施方案是根据第四方面的第一至第十实施方案中任一项所述的药物组合物,其用于治疗囊性纤维化。

## 具体实施方式

### [0177] 定义

[0178] 术语“烷基”是指直链或支链饱和烃基取代基(即由烃通过除去氢而得到的取代基);在一实施方案中,为一至六个碳原子(即, $C_1-C_6$ 烷基)。这些取代基的实例包括甲基、乙基、丙基(包括正丙基和异丙基)、丁基(包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)、戊基、异戊基、己基等。

[0179] 术语“卤代烷基”是指其中烷基上的至少一个氢被卤素原子取代的这样的烷基。术语“ $C_1-C_6$ 卤代烷基”是指如本文所定义的 $C_1-C_6$ 烷基,其中一个、两个、三个、四个、五个或六个氢原子被卤素取代。在其中两个或多个氢原子被卤素原子取代的某些实施方案中,卤素原子彼此全部相同。在其中两个或多个氢原子被卤素原子取代的其他实施方案中,卤素原子彼此不完全相同。卤代烷基的实例包括:氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1,1-二氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2-氯-3-氟戊基等。

[0180] 术语“烷氧基”是指进而与氧原子连接的直链或支链饱和烃基取代基(即通过除去氢而从烃获得的取代基);在一实施方案中,其有一至六个碳原子(即, $C_1-C_6$ 烷氧基)。这样的取代基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基)、戊氧基等。

[0181] 术语“环烷基”是指通过从饱和碳环分子中除去氢原子而获得的并具有指定碳原子数的碳环取代基。在一实施方案中,环烷基取代基具有三至七个碳原子(即, $C_3-C_7$ 环烷基)。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。术语“环烷基”包括单环、双环和三环饱和碳环,以及桥连和稠合环碳环,以及螺环稠合环系。

[0182] 如本文所使用的,术语“杂环烷基”是指含有指定的杂原子N、O或S(O)<sub>n</sub>的单环环系。术语“杂环烷基”是指通过从含有指定数目的环原子的饱和的或部分饱和的环结构中除去氢而得到的取代基,其中环原子中的至少一个是杂原子(即氧、氮或硫),其余的环原子独立地选自碳、氧、氮和硫。如果杂环烷基取代基又被基团或取代基取代,则该基团或取代基可以与氮杂原子结合,或者它可以适当地与环碳原子结合。在一些情况下,含有一个或多个杂原子的环状取代基(即,杂芳基或杂环烷基)中的原子的数量是由前缀“x至y元”表示,其中x是形成取代基的环状部分的原子的最小数目和y是其最大数目。因此,例如,“四至七元杂环烷基”是指在杂环烷基的环状部分中含有4-7个原子(包括一个或多个杂原子)的杂环烷基。单环杂环烷基的实例包括氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢苯硫基、四氢苯硫基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、噻唑啉基、异噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂基、氧杂环庚烯基(oxepinyl)和二氮杂基。

[0183] 术语“杂芳基”是指含有指定数目环原子的芳环结构,其中至少一个环原子是杂原子(即氧、氮或硫),其余环原子独立地选自自由碳、氧、氮和硫组成的组。五至六元杂芳基是芳

环系统,其具有五个或六个环原子,其中至少一个环原子为N、O或S(O)<sub>n</sub>。类似地,五至十元杂芳基是芳环系统,其具有五至十个环原子,其中至少一个环原子为N、O或S(O)<sub>n</sub>。杂芳基可以是单环或2个稠环。

[0184] 杂芳基取代基的实例包括六元环取代基,例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基;五元环取代基,例如三唑基、咪唑基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基和异噻唑基;6/5元稠环取代基,例如苯并噻吩基(benzothiofuranyl)、异苯并噻吩基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、嘌呤基和苯邻甲内酰胺基(anthranilyl);和6/6元稠合环,例如喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基和1,4-苯并噁嗪基。在具有杂芳基取代基的基团中,与该基团键合的杂芳基取代基的环原子可以是至少一个杂原子,或者它可以是环碳原子,其中环碳原子可以与至少一个杂原子在相同的环中或其中环碳原子可以与至少一个杂原子在不同的环中。类似地,如果杂芳基取代基又被基团或取代基取代,则该基团或取代基可以与至少一个杂原子结合,或者它可以与环碳原子结合,其中环碳原子可以与至少一个杂原子在相同的环中,或其中环碳原子可以与至少一个杂原子在不同的环中。术语“杂芳基”还包括吡啶基N-氧化物和含有吡啶N-氧化物环的基团。2-稠环杂芳基的实例包括吲哚基、吡喃基吡咯基、4H-喹嗪基、嘌呤基、萘啶基、吡啶并吡啶基(包括吡啶并[3,4-b]-吡啶基、吡啶并[3,2-b]-吡啶基或吡啶并[4,3-5]-吡啶基)、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基和咪唑并噻唑基和哌啶基。

[0185] 稠环杂芳基的其他实例包括苯并稠合的杂芳基,例如吲哚基、异吲哚基、假吲哚基、异吲唑基、氮萘基(包括喹啉基或异喹啉基)、酞嗪基、喹喔啉基、苯并二嗪基(包括噌啉基或喹唑啉基)、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并噁唑基、吲哚基(indoxaziny)、苯邻甲内酰胺基(anthranilyl)、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁嗪基、苯并异噁嗪基。上述基团在衍生自上面列出的基团时,在可能的情况下可以是C-连接的或N-连接的。例如,衍生自吡咯的基团可以是吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。此外,衍生自咪唑的基团可以是咪唑-1-基(N-连接的)或咪唑-2-基(C-连接的)。

[0186] 术语“卤代”或“卤素”是指氟(可以描述为-F)、氯(可以描述为-Cl)、溴(可以描述为-Br)或碘(可以描述为-I)。

[0187] 术语“氢”是指氢取代基,并且可以描述为-H。

[0188] 术语“羟基”(“hydroxy”)或“羟基”(“hydroxyl”)是指-OH。带有与一个或多个羟基取代基连接的碳的化合物包括,例如,醇、烯醇和苯酚。

[0189] 术语“苯基”是指具有基团-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>的芳环,其由苯通过除去氢原子而衍生得到。苯基可任选与五元或六元环烷基或杂环烷基环稠合以形成双环化合物。这些双环化合物的实例包括1,2,3,4-四氢化萘、2,3-二氢苯并[1,4]噁嗪、2,3-二氢-1H-茚、异吲哚啉和2,3-二氢苯并[1,4]二噁英。

[0190] 如果取代基被描述为“独立地选自”基团,则取代基的每个实例独立于其他的选择。因此,每个取代基可以与其他取代基相同或不同。

[0191] 如本文所使用的,术语“式I”(“formula I”)、“式(I)”(“formula (I)”)、“式(I)”(“Formula (I)”)或“式I”(“Formula I”)可以是指“本发明的化合物”。这些术语也定义为包

括式I化合物的所有形式,包括水合物、溶剂化物、异构体、结晶和非结晶形式、同形体、多晶型物和其代谢物。例如,本发明化合物或其药学上可接受的盐可以以非溶剂化和溶剂化形式存在。当溶剂或水紧密结合时,复合物将具有明确的化学计量,与湿度无关。然而,当溶剂或水弱结合时,如在通道溶剂化物和吸湿性化合物中,水/溶剂含量将取决于湿度和干燥条件。在这种情况下,非化学计量将是常态。

[0192] 本发明化合物可以作为包合物或其他复合物存在。包括在本发明范围内的是复合物,例如包合物,药物-宿主包含复合物,其中药物和宿主以化学计量或非化学计量的量存在。还包括含有两种或更多种有机和/或无机组分的本发明化合物的复合物,所述有机和/或无机组分可以是化学计量或非化学计量的量。得到的复合物可以是电离的、部分电离的或非电离的。关于此类复合物的综述,参见J.Pharm.Sci., 64 (8), 1269-1288, Haleblan, J.K. (August 1975)。

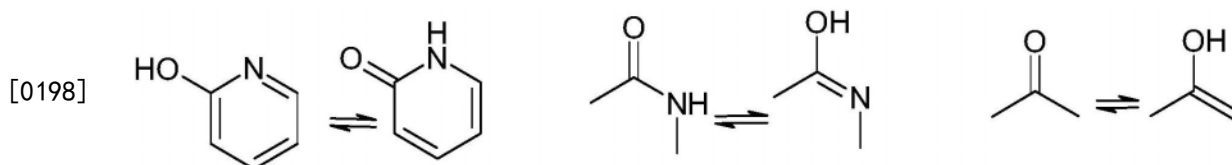
[0193] 本发明的化合物可具有不对称碳原子。本发明的化合物的碳-碳键可以使用实线(——)、实心楔形(▲)或点状楔形(⋯⋯⋯)来描述。使用实线描述连接不对称碳原子的键意味着表明包括该碳原子上的所有可能的立体异构体(例如,特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实心楔形或点状楔形来描绘连接不对称碳原子的键意味着表示仅包括所示的立体异构体。可能的是,式I化合物可能含有一个以上的不对称碳原子。在这些化合物中,使用实线描述连接不对称碳原子的键意味着表示包括所有可能的立体异构体。例如,除非另有说明,否则式I化合物可以意指作为对映异构体和非对映异构体或作为外消旋物及其混合物存在。使用实线描述连接式I化合物中的一个或多个不对称碳原子的键,并使用实心或点状楔形描述连接同一化合物中的其他不对称碳原子的键,意味着表示存在非对映异构体混合物。

[0194] 式I的立体异构体包括本发明化合物的顺式和反式异构体,光学异构体,如R和S对映异构体,非对映异构体,几何异构体,旋转异构体,构象异构体和互变异构体,其包括表现出多于一种异构的化合物;及其混合物(如外消旋体和非对映体对)。还包括酸加成盐或碱加成盐,其中抗衡离子是光学活性的,例如D-乳酸盐或L-赖氨酸,或外消旋的,例如DL-酒石酸盐或DL-精氨酸。

[0195] 当任何外消旋体结晶时,两种不同类型的晶体是可能的。第一类是上面提到的外消旋化合物(真正的外消旋物),其中产生一种均相形式的晶体,其含有等摩尔量的两种对映体。第二种类型是外消旋混合物或外消旋物(conglomerate),其中两种形式的晶体以等摩尔量产生,每种晶体包含单一对映体。

[0196] 本发明包括本发明化合物的互变异构形式。当结构异构体通过低能垒可相互转化时,可发生互变异构现象(“互变异构”)。这可以采取在含有例如亚氨基、酮基或肟基的本发明化合物中的质子互变异构的形式,其或在含有芳族部分的化合物中的所谓的价互变异构的形式。因此,单一化合物可能表现出一种以上的异构现象。固体和液体形式的互变异构体的各种比例取决于分子上的各种取代基以及用于分离化合物的特定结晶技术。

[0197] 由本发明化合物显示的潜在互变异构的类型的实例包括羟基吡啶 $\rightleftharpoons$ 吡啶酮互变异构体;酰胺 $\rightleftharpoons$ 羟基亚胺互变异构体和酮 $\rightleftharpoons$ 烯醇互变异构体:



[0199] 本发明化合物可以以衍生自无机或有机酸的盐的形式使用。根据具体化合物,化合物的盐可能由于盐的一种或多种物理性质(例如在不同温度和湿度下的增强的药物稳定性,或在水或油中的所期望的溶解度)而是有利的。在一些情况下,化合物的盐也可用作分离、纯化和/或拆分化合物的辅助剂。当打算向患者施用盐(与例如在体外环境中使用相反)时,盐优选是药学上可接受的。术语“药学上可接受的盐”是指通过将式I化合物与酸或碱结合而制备的盐,所述酸的阴离子或所述碱的阳离子通常被认为适合人类食用。药学上可接受的盐特别可用作本发明方法的产物,因为它们相对于母体化合物具有更高的水溶性。对于在医药中使用,本发明化合物的盐是无毒的“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”中包括的盐是指本发明化合物的无毒盐,其通常通过使游离碱与合适的有机或无机酸反应制备。

[0200] 在可能的情况下,本发明化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐包括衍生自无机酸的盐,例如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸、磺酸和硫酸,和有机酸,如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、乙醇酸、异硫酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、琥珀酸、甲苯磺酸、酒石酸和三氟乙酸。合适的有机酸通常包括,例如,脂族酸、脂环族酸、芳族酸、芳脂族酸、杂环酸、羧酸和磺酸类有机酸。合适的有机酸的具体实例包括乙酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、二葡萄糖酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、葡萄糖醛酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酮酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、邻氨基苯甲酸、硬脂酸盐、水杨酸盐、对羟基苯甲酸盐、苯乙酸盐、扁桃酸盐、恩波酸盐(双羟萘酸盐)、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、泛酸盐、甲苯磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、磺胺酸盐、环己基氨基磺酸盐、对羟基丁酸盐、半乳糖酸盐、半乳糖醛酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙醇庚酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、己酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、硫氰酸盐和十一酸盐。

[0201] 此外,当本发明化合物带有酸性部分时,其合适的药学上可接受的盐可包括碱金属盐,即钠盐或钾盐;碱土金属盐,例如钙盐或镁盐;和与合适的有机配体形成的盐,例如季铵盐。在另一实施方案中,碱盐由形成无毒盐的碱形成,其包括铝、精氨酸、苄星青霉素(benzathine)、胆碱、二乙胺、二胺、甘氨酸、赖氨酸、葡甲胺、醇胺、氨丁三醇和锌盐。

[0202] 有机盐可以由仲胺、叔胺或季铵盐制成,例如由氨丁三醇(tromethamine)、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因。碱性含氮基团可以用试剂季铵化,试剂诸如低级烷基( $C_1$ - $C_6$ )卤化物(例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸盐(即二甲基、二乙基、二丁基和二烷基硫酸盐)、长链卤化物(例如、癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物),芳基烷基卤化物(例如,苄基和苄乙基溴化物)等。

[0203] 在一实施方案中,还可以形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。

[0204] 在本发明范围内的还有本发明化合物的所谓“前药”。因此,本发明化合物的某些衍生物(其本身可具有很少或没有药理学活性)当被施用到身体内或身体上时,可以例如通过水解裂解转化成具有所需活性的本发明化合物。这些衍生物被称为“前药”。关于前药使用的进一步信息可以在“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, Vol.14, ACS Symposium Series (T.Higuchi and V.Stella, Eds.), American Chemical Society, 1975 Washington, D.C. and “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987 (E.B.Roche, Ed.) American Pharmaceutical Association 中找到。根据本发明的前药可以例如通过用本领域技术人员已知的称为例如在 Bundgaard, H. 1985. Design of Prodrugs. New York: Elsevier 中描述的“前体部分 (pro-moiety)”的某些部分取代任何式 I 化合物中存在的适当官能团来制备。

[0205] 本发明还包括同位素标记的化合物,其除了一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界发现的原子质量或质量数的原子取代之外,与式 I 中所述的那些相同。可以掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,例如分别为  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$  和  $^{36}\text{Cl}$ 。含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明化合物、其前药和所述化合物或所述前药的药学上可接受的盐属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物,例如掺入放射性同位素如  $^3\text{H}$  和  $^{14}\text{C}$  的那些化合物,可用于药物和/或底物组织分布测定。氚(即  $^3\text{H}$ ) 和碳-14(即  $^{14}\text{C}$ ) 同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。此外,用较重的同位素例如氘(即  $^2\text{H}$ ) 取代可以提供某些治疗优势,这是因为代谢稳定性更高,例如体内半衰期延长或剂量需求减少,因此在某些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明的式 I 化合物及其前药通常可以通过用易于获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂,通过进行以下方案和/或实施例和制备中公开的方法来制备。

[0206] 本发明的详细描述

[0207] 通常,本发明化合物以有效治疗本文所述病症的量施用。本发明化合物通过任何合适的途径,以适合于这种途径的药物组合物的形式,并且对于预期的治疗有效的剂量施用。本领域普通技术人员使用医学领域熟悉的临床前和临床方法可以容易地确定治疗医学病症进展所需的治疗有效剂量的化合物。

[0208] 除非另有说明,否则本文所用的术语“治疗”(“treating”)是指逆转、减轻、抑制该术语所适用的疾病或病症、或这种病症或病症的一种或多种症状的进展,或对其进行预防。除非另有说明,否则当如上所述定义“治疗”(“treating”)时,所用的术语“治疗”(“treatment”)是指治疗(treating)的行为。术语“治疗”(“treating”)还包括受试者的佐剂和新辅助治疗。本发明化合物可以口服给药。口服给药可以包括吞咽,使得化合物进入胃肠道,或者可以使用口腔或舌下给药,由此,化合物直接从口腔进入血流。

[0209] 在另一实施方案中,本发明化合物还可以直接施用于血流、肌肉或内脏器官中。用于肠胃外给药的合适方式包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内和皮下。用于肠胃外给药的合适装置包括针(包括微针)注射器、无针注射器和输注技术。在另一实施方案中,本发明化合物还可以局部施用于皮肤或粘膜,即皮肤或透皮施用。在另一实施方案中,本发明化合物还可以鼻内或通过吸入施用。在另一实施方案中,本发明化合物可以直肠或阴道施用。在另一实施方案中,本发明化合物还可以直接施用于眼

睛或耳朵。

[0210] 所述化合物和/或含有所述化合物的组合物的剂量方案基于多种因素,包括基于患者的类型、年龄、体重、性别和医学状况;病情的严重程度;给药途径;和所用特定化合物的活性。因此,剂量方案可以广泛变化。量级为每天每千克体重约0.01mg至约100mg的剂量水平可用于治疗上述病症。在一实施方案中,本发明化合物的总日剂量(以单剂量或分剂量给药)通常为约0.01mg/kg至约100mg/kg。在另一实施方案中,本发明化合物的总日剂量为约0.1mg/kg至约50mg/kg,在另一实施方案中,为约0.5mg/kg至约30mg/kg(即,mg本发明化合物/kg体重)。在一实施方案中,剂量为0.01mg/kg/天至10mg/kg/天。在另一实施方案中,剂量为0.1mg/kg/天至1.0mg/kg/天。剂量单位组合物可含有此量或其约数以构成日剂量。在许多情况下,化合物的给药将在一天内重复多次(通常不超过4次)。如果需要,通常可以使用每天多剂量来增加总日剂量。

[0211] 对于口服给药,组合物可以以含有约0.01mg至约500mg活性成分的片剂形式提供,或在另一实施方案中,以含有约1mg至约100mg活性成分的片剂形式提供。静脉内,在恒定速率输注期间,剂量可以为约0.1mg/kg/分钟至约10mg/kg/分钟。

[0212] 根据本发明的合适受试者包括哺乳动物受试者。根据本发明的哺乳动物包括但不限于犬、猫、牛、山羊、马、绵羊、猪、啮齿动物、兔类动物、灵长类动物等,并且包括子宫内的哺乳动物。在一实施方案中,人是合适的受试者。人类受试者可以是任何性别的,并且可以在任何发育阶段。

[0213] 在另一实施方案中,本发明包括一种或多种本发明化合物在制备用于治疗本文所述病症的药物中的用途。

[0214] 为了治疗上述病症,本发明化合物可以作为化合物本身给药。替代地,药学上可接受的盐适用于医学应用,因为它们相对于母体化合物具有更高的水溶性。

[0215] 在另一实施方案中,本发明包含药物组合物。此类药物组合物包含呈现有药学上可接受的载体的本发明化合物。载体可以是固体、液体或两者,并且可以与化合物一起配制成单位剂量组合物,例如片剂,其可以含有0.05重量%至95重量%的活性化合物。本发明化合物可与作为靶向药物载体的合适的聚合物偶联。也可存在其他药理活性物质。

[0216] 本发明化合物可以通过任何合适的途径给药,优选以适合于这种途径的药物组合物的形式,以及对预期治疗有效的剂量给药。例如,活性化合物和组合物可以口服、直肠、肠胃外或局部给药。

[0217] 固体剂型的口服给药可以例如以分开的单元存在,例如硬或软胶囊、丸剂、扁囊剂、锭剂或片剂,各自含有预定量的至少一种本发明化合物。

[0218] 在另一实施方案中,口服给药可以是粉末或颗粒形式。在另一实施方案中,口服给药可以是喷雾干燥的分散体。在另一实施方案中,口服剂型是舌下剂型,例如锭剂。在这种固体剂型中,式I化合物通常与一种或多种佐剂组合。这种胶囊或片剂可含有控释制剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂或可以用肠溶包衣制备。

[0219] 在另一实施方案中,口服给药可以是液体剂型。用于口服给药的液体剂型包括,例如,药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂,其含有本技术领域常用的惰性稀释剂(例如水)。此类组合物还可包含佐剂,例如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、调味剂(例如,甜味剂)和/或芳香剂。

[0220] 在另一实施方案中,本发明包括肠胃外剂型。“肠胃外给药”包括例如皮下注射、静脉内注射、腹膜内注射、肌内注射、胸骨内注射和输注。可根据已知技术,使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制可注射制剂(例如,无菌可注射水性或油性悬浮液)。

[0221] 在另一实施方案中,本发明包括局部剂型。“局部给药”包括,例如,透皮给药,例如通过透皮贴剂或离子电渗疗法装置给药、眼内给药、或鼻内或吸入给药。用于局部给药的组合物还包括例如局部凝胶、喷雾剂、软膏和乳膏。局部制剂可包括增强活性成分通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的化合物。当本发明化合物通过透皮装置给药时,使用储库和多孔膜类型的贴剂或固体基质品种的贴剂进行给药。

[0222] 用于该目的的典型制剂包括凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、乳膏、软膏、撒粉、敷料、泡沫、膜、皮肤贴剂、薄片、植入物、海绵、纤维、绷带和微乳液。也可以使用脂质体。典型的载体包括醇、水、矿物油、液体凡士林、白凡士林、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可以加入渗透促进剂;例如,参见J.Pharm.Sci.,88(10),955-958,by Finnin and Morgan(October 1999)。

[0223] 适于眼睛局部给药的制剂包括例如滴眼剂,其中本发明化合物溶解或悬浮在合适的载体中。适用于眼部或耳部给药的典型制剂可以是微粉化悬浮液或等渗、pH调节的无菌盐水溶液的液滴形式。适用于眼部和耳部给药的其它制剂包括软膏、可生物降解的(例如,可吸收的凝胶海绵、胶原)和不可生物降解的(例如硅酮)植入物、薄片、镜片和微粒或囊泡系统,例如类脂囊泡(niosomes)或脂质体。聚合物,如交联聚丙烯酸,聚乙烯醇,透明质酸,纤维素聚合物,例如(羟丙基)甲基纤维素,羟乙基纤维素或甲基纤维素,或杂多糖聚合物,例如,结兰胶(gellan gum),可以与防腐剂(如苯扎氯铵(benzalkonium chloride))结合在一起。此类制剂也可通过离子电渗疗法递送。

[0224] 对于鼻内给药或通过吸入给药,本发明的活性化合物可方便地以溶液或悬浮液的形式从由患者挤压或泵送的泵喷雾容器中递送或使用合适的推进剂从加压容器或喷雾器作为气溶胶喷雾递送。适于鼻内给药的制剂通常以干粉形式(单独,作为混合物,例如,具有乳糖的干混合物,或混合组分颗粒,例如,与磷脂混合,例如磷脂酰胆碱)从干粉吸入器给药,或者作为气溶胶喷雾,使用或不使用合适的推进剂(例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷),从加压容器、泵、喷雾器、雾化器(优选使用电流体动力学以产生细雾的雾化器)或喷雾装置给药。对于鼻内使用,粉末可包含生物粘附剂,例如壳聚糖或环糊精。

[0225] 在另一实施方案中,本发明包括直肠剂型。这种直肠剂型可以是例如栓剂的形式。可可脂是一种传统的栓剂基质,但可以酌情使用各种替代品。

[0226] 也可以使用药学领域中已知的其他载体材料和给药方式。本发明的药物组合物可以通过任何公知的药学技术制备,例如有效的制剂和给药方法。关于有效制剂和给药程序的上述考虑因素是本领域公知的并且在标准教科书中有所描述。药物的配方在例如Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania,1975;Lieberman et al.,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Dekker,New York,N.Y.,1980;以及Kibbe et al.,Eds.,Handbook of Pharmaceutical Excipients(3rd ed.),American Pharmaceutical Association,Washington,2000中描述。

[0227] 本发明化合物可在治疗各种病症或疾病状态中单独使用或与其它治疗剂组合使用。本发明的化合物和其他治疗剂可以同时给药(以相同的剂型或不同的剂型)或依次给

药。

[0228] 两种或更多种化合物可以同时、一起或依次施用。另外，可以通过在给药前混合化合物或通过相同时间点但在不同解剖部位或使用不同给药途径施用化合物来进行同时给药。

[0229] 短语“一起给药”、“共同给药”，“同时给药”和“同时给药的”是指化合物联合给药。

[0230] 本发明包括式I提供的CFTR增效剂化合物与一种或多种另外的药物活性剂的组合的用途。如果施用活性剂的组合，则它们可以以分开的剂型顺序或同时施用或以单一剂型组合施用。因此，本发明还包括药物组合物，其包含一定量的：(a) 包含式I化合物或该化合物的药学上可接受的盐的第一剂；(b) 第二药物活性剂；(c) 任选的第三药物活性剂；(d) 药学上可接受的载剂、载体或稀释剂。

[0231] 根据待治疗的疾病、病症或病况，可选择各种药物活性剂与式I化合物联合使用。例如，用于治疗囊性纤维化的药物组合物可包含式I化合物或其药学上可接受的盐，以及一种或多种剂，该一种或多种剂例如CFTR调节剂，例如另一种CFTR增效剂，CFTR校正剂，包括CAL (CFTR相关配体) 抑制剂，CFTR生产校正剂或通读剂，CFTR稳定剂，包括CFTR-Dab2 (残基同源物2) 抑制剂，或CFTR放大器；上皮钠通道 (ENaC) 抑制剂/阻断剂；寡核苷酸贴片；自噬诱导剂；蛋白质稳定调节剂，包括组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂；或支持性疗法，例如粘液溶解剂，支气管扩张剂，抗生素，抗感染剂，抗炎剂，抗胆碱能药，肥大细胞稳定剂，皮质类固醇，营养剂或酶替代物。

[0232] 组合可以包括来自特定类别剂的多个剂；例如，式I化合物与两种或更多种CFTR校正剂的组合。可与式I化合物及其组合物组合使用的药物活性剂包括但不限于：

[0233] (i) CFTR增效剂，例如VX-770 (ivacaftor)、GLPG-1837、GLPG-2451、QBW-251、GLPG-3067、FDL-129、CTP-656、FDL-176、PTI-P271，和CTP-656；

[0234] (ii) CFTR校正剂，如VX-809 (lumacaftor)、VX-661 (tezacaftor)、VX-983、VX-152、VX-440、VX-659、GLPG-2737、P247-A、FDL-169、FDL-304、GLPG-2222、GLPG-2665、GLPG-2851、PTI-C1811、NU-001和NU-002；

[0235] (iii) CFTR增强剂，如PTI-428和PTI-130；

[0236] (iv) 直读剂，例如ataluren；

[0237] (v) CFTR稳定剂，如N91115 (cavosonstat，一种S-亚硝基谷胱甘肽还原酶“GSNOR”抑制剂)；

[0238] (vi) 上皮钠通道 (ENaC) 抑制剂，如SPX-101、QBW-276和VX-371；

[0239] (vii) 寡核苷酸贴片，例如QR-010；

[0240] (viii) 自噬诱导剂，如CX-4945，半胱胺和表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG) 的组合，胱胺和雷帕霉素；

[0241] (ix) 蛋白质稳态调节剂，如组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂，包括4-苯基丁酸酯 (4-PBA)；

[0242] (x) 支持疗法，如沙丁胺醇、沙美特罗、环丙沙星、氟替卡松、泼尼松、异丙托溴铵、脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶。

[0243] 本发明还包括适用于实施上述治疗方法的试剂盒。在一实施方案中，所述试剂盒包含第一剂型，所述第一剂型包含一种或多种本发明化合物，任选与一种或多种另外的治

疗剂;和用于所述剂量的容器组合,其量足以实施本发明的方法。在另一实施方案中,本发明的试剂盒包含一种或多种本发明化合物,任选地含有一种或多种另外的治疗剂。

#### [0244] 一般合成方案

[0245] 本发明化合物可通过本领域已知的任何制备类似结构化合物的方法制备。特别地,本发明的化合物可以通过参考下面的方案描述的程序,或通过实施例中描述的具体方法,或通过两者中任一种类似的工艺制备。

[0246] 技术人员将理解,以下方案中所述的实验条件说明了实现所示转化的合适条件,并且可能需要或希望改变用于制备式(I)化合物的精确条件。还应理解,可能需要或希望以与方案中描述的顺序不同的顺序进行转化,或修饰一种或多种转化,以提供本发明的所需化合物。

[0247] 式I的所有衍生物可以通过下面给出的一般方法中描述的程序或通过其常规修改方案来制备。除了其中使用的任何新的中间体之外,本发明还包括制备式I的衍生物的这些工艺中的任何一种或多种。本领域技术人员应理解,可以在热或在微波辐射下加热以下反应。

[0248] 以下途径,包括实施例和制备中提及的那些,说明了合成式I化合物的方法。技术人员应理解,本发明化合物及其中间体可以通过除本文具体描述的方法之外的方法制备,例如,通过经修改的本文所述的方法制备,例如通过本领域已知的方法制备。合适的合成指导、官能团互变、保护基团的使用等例如:“Comprehensive Organic Transformations”by RC Larock,VCH Publishers Inc.(1989);“Advanced Organic Chemistry”by J.March,Wiley Interscience(1985);“Designing Organic Synthesis”by S Warren,Wiley Interscience(1978);“Organic Synthesis-The Disconnection Approach”by S Warren,Wiley Interscience(1982);“Guidebook to Organic Synthesis”by RK Mackie and DM Smith,Longman(1982);“Protective Groups in Organic Synthesis”by TW Greene and PGM Wuts,John Wiley and Sons,Inc.(1999);and“Protecting Groups”by PJ Kocienski,Georg Thieme Verlag(1994);以及所述标准操作的任何更新版本。

[0249] 此外,本领域技术人员应理解,在合成本发明化合物的任何阶段可能需要或希望保护一个或多个敏感基团,以防止不希望的副反应。特别是,可能需要或希望保护氨基或羧酸基团。用于制备本发明化合物的保护基可以常规方式使用。参见,例如,通过引用并入本文的‘Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis’by Theodora W Greene and Peter GM Wuts,fifth edition,(John Wiley and Sons,2014)中描述的那些,其也描述了用于除去这样的基团的方法。

[0250] 在下面的一般合成方法中,除非另有说明,否则取代基如上文参照上述式(I)化合物所定义。在给出溶剂比例的情况下,除非另有说明,否则比例是按体积计的。

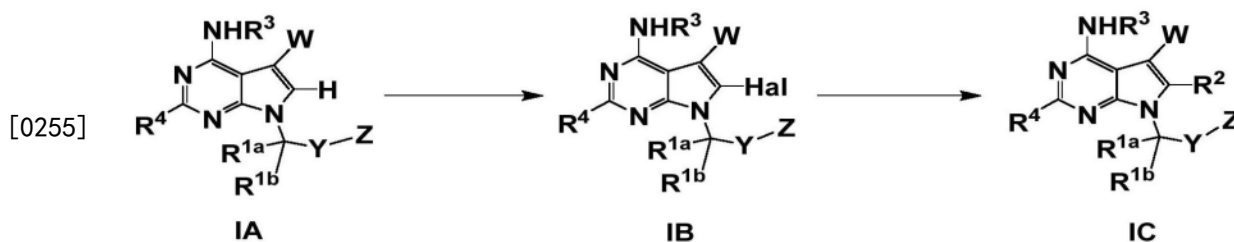
[0251] 本发明化合物可通过本领域已知的任何制备类似结构化合物的方法制备。特别地,本发明化合物可以通过参考下面的方案描述的程序,或通过实施例中描述的具体方法,或通过任一者类似的方法制备。

[0252] 技术人员应理解,以下方案中所述的实验条件说明了实现所示转化的合适条件,并且可能需要或希望改变用于制备式I化合物的精确条件。

[0253] 根据第一工艺,式(IC)化合物(其中 $R^2=CN$ )可以由式(IA)和(IB)的化合物制备,

如方案1所示。

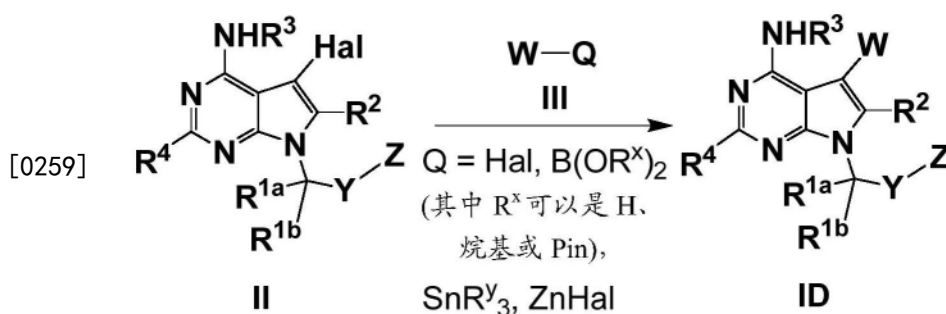
[0254] 方案1



[0256] 在方案1中,在适当的温度如0℃下,通过用在合适的溶剂(例如DCM或DMF)中合适的卤化剂(如N-(Hal)琥珀酰亚胺,优选NBS)处理,将式(IA)化合物转化为式(IB)化合物,其中Hal是氯、溴或碘(优选溴)。本领域技术人员还知道,使用替代试剂、溶剂和温度可以实现用于特异性引入合适的卤素基团如Br的替代方法。在合适的温度下,通过合适的催化剂存在下,如在合适的溶剂(例如DMF或NMP)中的Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(或Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>加dppf)存在下,用合适的有机金属氰化物源(如Zn(CN)<sub>2</sub>或CuCN)处理,将式(IB)化合物转化为式(IC)化合物。技术人员还知道可以使用替代的有机金属偶联策略,其包括替代的偶联配偶体、金属和溶剂组合。本领域技术人员充分理解,如上所述制备和分离式(IB)化合物,或原位制备式(IB)化合物,无需在顺序反应策略中分离,而得到式(IC)化合物。在导致手性中心存在的式(IA)、(IB)或(IC)化合物(其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是不同的基团(例如其中R<sup>1a</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基并且R<sup>1b</sup>是H))的情况下,本领域技术人员充分理解,可以使用合适的分离方法如SFC色谱法获得单个对映体,以提供式(IA)、(IB)或(IC)化合物的(+)对映体和(-)对映体两者。本领域技术人员充分理解, (IA)、(IB)或(IC)化合物的单个对映体如上所述制备和分离,或使用替代分离技术分离,替代分离技术如HPLC,其使用合适的手性固定相,用确定为分离所需对映体所必需的合适的流动相洗脱。

[0257] 根据第二种方法,式(ID)化合物(其中R<sup>2</sup>=H、CN、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基)可以由式(II)和(III)化合物制备,如方案2所示。

[0258] 方案2



[0260] 在方案2中,式(ID)化合物,其中Hal是氯、溴或碘,可以使用合适的有机金属交叉偶联反应,例如Suzuki交叉偶联反应,必要时先进行硼酸酯形成,由式(II)和(III)的化合物制备。典型的Suzuki交叉偶联条件包括含有合适的膦配体的钯催化剂,在无机碱存在下,在含水二噁烷或甲醇中,在升高的温度下,在热或微波辐射下。优选的条件包括在含水二噁烷或甲醇中的Pd(OAc)<sub>2</sub>、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>或Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>与碳酸钠、碳酸铯或碳酸钾,在室温至120℃下。典型的硼酸酯形成条件包括Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>和乙酸钾与双联频哪醇基二硼以及式W-Q化合物(其中Q=氯、溴或碘)在二噁烷中回流。替代地,式(ID)化合物可以通过替代的交叉偶

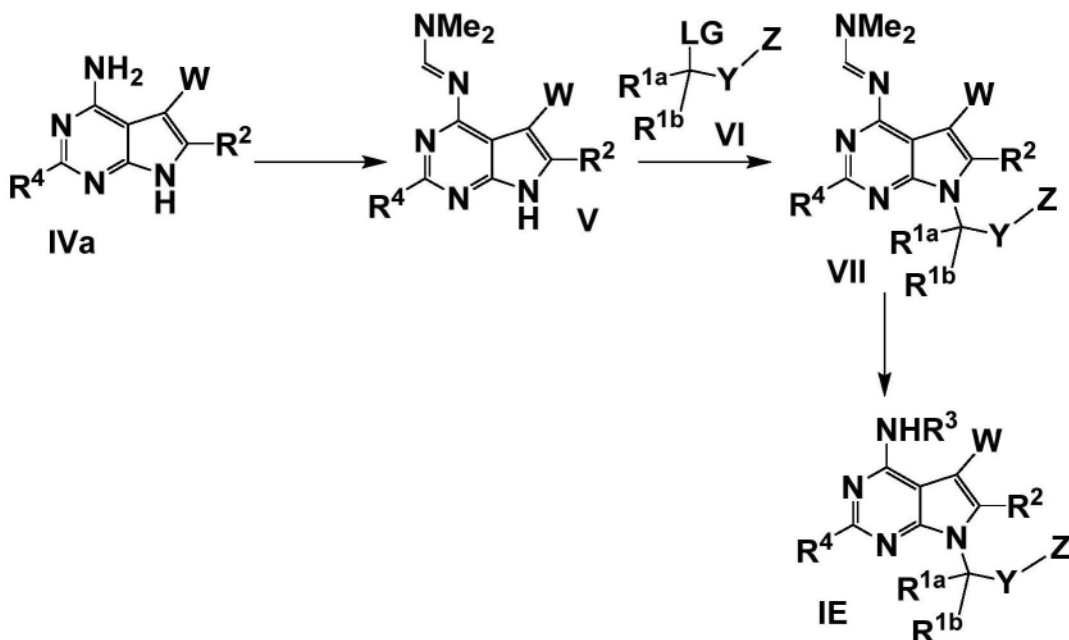
联策略制备,交叉偶联策略如使用式(II)和式(III)化合物(其中 $Q=SnR^y_3$ 和 $R^y$ 是烷基(例如,丁基))的Migita-Kosugi-Stille偶联,如果需要,可以先进行芳基锡烷形成反应。

[0261] 式(ID)化合物还可以使用合适的锌试剂如式(III)化合物(其中 $Q=ZnBr$ )与钯催化剂如 $Pd(OAc)_2$ ,在合适的膦配体如s-Phos存在下,在合适的溶剂如THF中,在合适的温度如室温下,由式(II)化合物制备。

[0262] 式(ID)化合物还可以通过合适的CH活化策略,使用式(II)化合物和式(III)化合物(其中 $Q=H$ ),在钯催化剂存在下,在无机碱存在下,在合适的温度如 $50^\circ C$ 下制备。典型的条件包括 $Pd(OAc)_2$ 、以及乙酸钠和 $Bu_4NCI$ 。本领域技术人员应知道,替代条件可获得,并且可以根据底物的反应性来选择。式(III)化合物可以商购获得或通过类似于本文所述的方法获得。

[0263] 根据第三工艺,式(IE)化合物可以由式(IVa)、(V)、(VI)和(VII)化合物制备,如方案3所示。

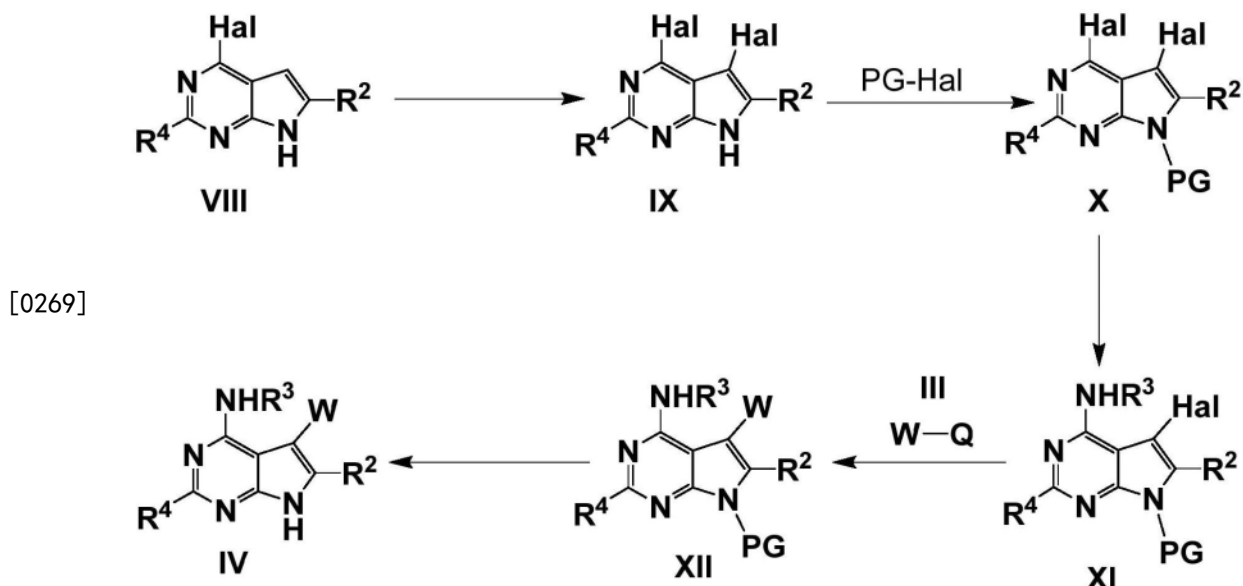
[0264] 方案3



[0266] 在方案3中,式(IE)化合物(其中 $R^2$ 和 $R^3=H$ )可以在密封管中由式(VII)化合物通过氢氧化铵水溶液在合适的溶剂如MeOH中在合适的温度如 $70^\circ C$ 下反应适当的时间例如18小时制备。式(VII)化合物可以在合适的温度如 $80^\circ C$ 下,在合适的溶剂如DMF中,在合适的碱如 $Cs_2CO_3$ 存在下,通过与式(V)和(VI)化合物(LG是合适的离去基团,例如卤素,特别是氯原子或甲磺酸酯)的合适烷基化反应制备。式(VI)化合物可以商购获得或通过本文所述的方法类似的方法获得。式(V)化合物可以在室温至 $100^\circ C$ 的合适温度下,优选在 $50^\circ C$ 下,由式(IVa)化合物通过与DMF-DMA反应制备。

[0267] 如方案4所示,式(IV)化合物可由式(III)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)和(XII)化合物制备。

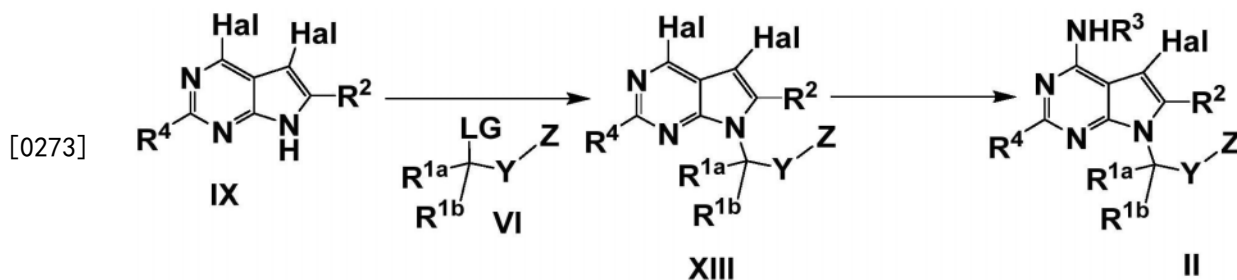
[0268] 方案4



[0270] 在方案4中, Hal是氯、溴或碘; PG是技术人员理解的合适的保护基团; 式III化合物(W-Q) 如方案2中所定义。式(IX) 化合物可通过卤化式(VIII) 化合物来制备。式(IX) 化合物可以通过用合适的卤化剂如N-(Hal) 琥珀酰亚胺, 优选NIS, 在合适的溶剂如DCM或DMF中, 在适当的温度如0℃下处理式(VIII) 化合物来制备。技术人员还知道, 使用替代试剂、溶剂和温度可以实现用于特异性引入合适的卤素基团例如碘的替代方法。技术人员还知道可以使用替代的卤化策略, 其包括卤素、溶剂和温度组合的替代源。本领域技术人员充分理解, 式(IX) 化合物如上所述制备和分离, 或原位制备, 无需在顺序反应策略中分离, 得到式(X) 化合物。式(X) 化合物可以使用合适的保护基团如三甲基甲硅烷基乙氧基甲基(SEM), 由式(IX) 化合物通过SEMC1与式(IX) 化合物和合适的碱如NaH在合适溶剂如THF中和和在合适的温度如0℃至室温下反应来制备。式(XI) 化合物(其中R<sup>3</sup>是H) 可以在密封管中, 在合适的温度如70℃下, 由式(X) 化合物通过氢氧化铵水溶液在合适的溶剂如MeOH中反应适当的时间如18小时来制备。另外, 式(XI) 化合物(其中R<sup>3</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基) 可以在密封管中, 在适当的温度如70℃下, 由式(X) 化合物通过在合适的溶剂如THF中与适当的伯胺如甲胺反应来制备。式(XII) 化合物可以使用合适的有机金属交叉偶联反应, 如Suzuki交叉偶联反应, 必要时先进行硼酸酯形成反应, 如方案2中所述, 由式(XI) 和(III) 化合物制备。典型的硼酸酯形成条件包括Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>和乙酸钾与双联频哪醇基二硼以及式(III) 化合物(其中Q=Hal) 在二噁烷中回流。替代地, 式(XII) 化合物可以通过替代的交叉偶联策略制备, 交叉偶联策略如使用式(XII) 和式(III) 化合物(其中Q=SnR<sub>3</sub><sup>y</sup>) 的Migita-Kosugi-Stille偶联, 如果需要, 可以先进行芳基锡烷形成反应。式(IV) 化合物可以使用合适的脱保护方法(例如纯TFA) 或任选地在合适的溶剂(例如DCM) 中在合适的温度(例如0℃至室温) 下, 由式(XII) 化合物(其中PG=SEM) 制备。本领域技术人员充分理解, 可以在合适的温度, 例如0℃至70℃下, 在合适的溶剂如THF中使用替代的脱保护方法, 例如TBAF。

[0271] 式(II) 化合物可由式(VI)、(IX) 和(XIII) 化合物制备, 其中Hal是氯、溴或碘, 如方案5所示。

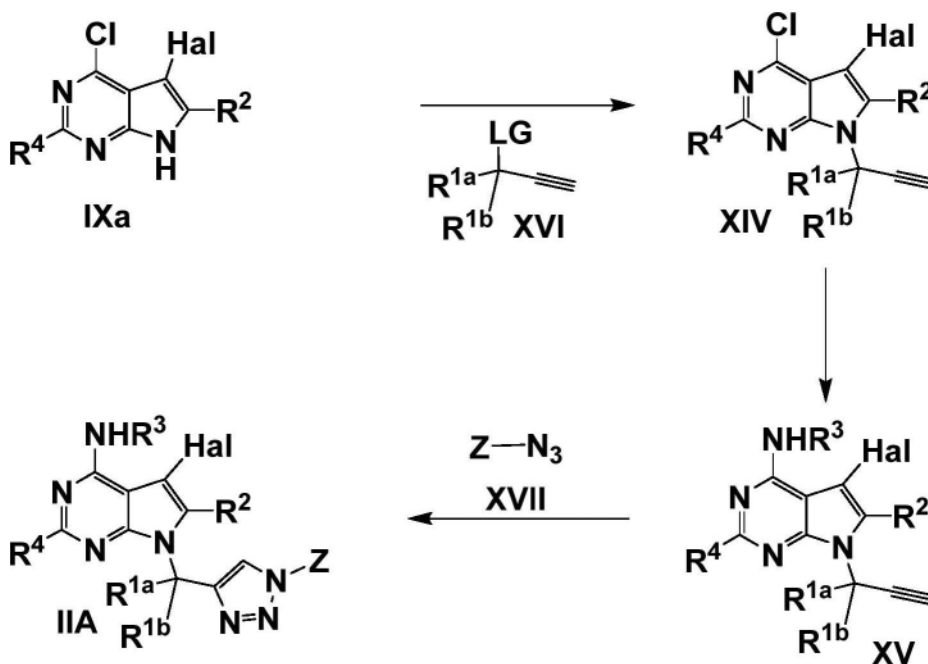
[0272] 方案5



[0274] 式 (XIII) 化合物可以在合适的温度如80℃下,在合适的溶剂如DMF中,在合适的碱如Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>存在下,由式 (IX) 和式 (VI) 化合物 (LG是合适的离去基团,例如卤素,特别是氯原子或甲磺酸酯) 制备。本领域技术人员充分理解,可使用制备式 (XIII) 化合物的替代方法,例如,在适宜的温度如0℃至室温下,在合适的溶剂如THF中,使用合适的醇活化试剂DIAD和PPh<sub>3</sub>,通过式 (IX) 和 (VI) 化合物 (其中LG=OH) 进行的Mitsunobu反应。式 (II) 化合物 (其中R<sup>3</sup>是H) 可以在密封管中,在合适的温度如70℃下,在合适的溶剂如MeOH中,由式 (XIII) 化合物通过氢氧化铵水溶液反应适当的时间如18小时来制备。另外,式 (II) 化合物 (其中R<sup>3</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基) 可以在密封管中,适当的温度如70℃下,在合适的溶剂如THF中,由式 (XIII) 化合物通过与适当的伯胺如甲胺反应来制备。

[0275] 式 (IIA) 化合物 (其中Y=1,2,3-三唑) 可以由式 (IXa)、(XIV)、(XV)、(XVI) 和 (XVII) 化合物制备,其中Hal是氯、溴或碘,如方案6中所示。

[0276] 方案6

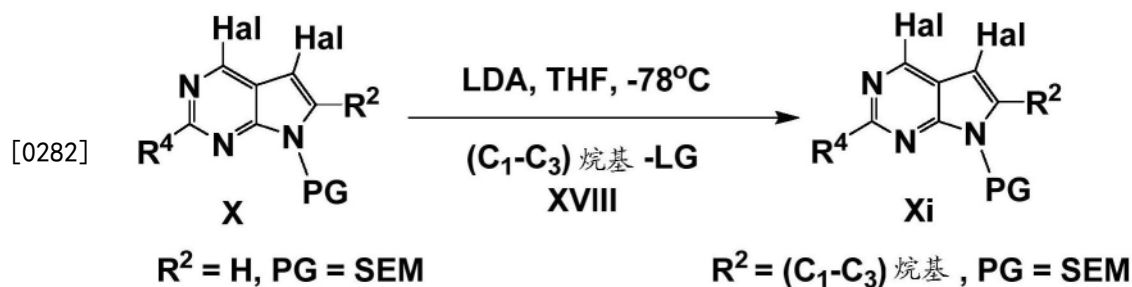


[0278] 式 (IIA) 化合物可以在合适的溶剂如甲苯和tBuOH和合适的碱如DIPEA中,并在合适的温度如0℃至室温下,使用催化剂如CuI,使用合适的1,3-偶极环加成反应,例如铜催化的点击反应,由式 (XV) 和 (XVII) 化合物制备。技术人员充分地理解,杂环形成的替代方法也是可能的。式 (XV) 化合物 (其中R<sup>3</sup>是H) 可以在密封管中,在合适的温度如70℃下,在合适的溶剂如MeOH中,由式 (XIV) 化合物通过氢氧化铵水溶液反应适当的时间如18小时来制备。另外,式 (XV) 化合物 (其中R<sup>3</sup>是(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基) 可以在密封管中,在适当的温度如70℃下,在合适的溶剂如THF中,由式 (XIV) 化合物通过与适当的伯胺如甲胺反应来制备。

[0279] 式 (XIV) 化合物可以在合适的温度如80℃下,在合适的溶剂如DMF中,在合适的碱如 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 存在下,如果需要,先进行在适当的官能团之间的转化反应,例如使用技术人员已知方法将醇( $\text{LG}=\text{OH}$ )转化为氯化物( $\text{LG}=\text{Cl}$ ),由式 (IXa) 和式 (XVI) 化合物( $\text{LG}$ 是合适的离去基团,例如卤素,特别是氯原子或甲磺酸酯)制备。

[0280] 式 (Xi) 化合物(其中 $\text{R}^2=(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基, $\text{PG}=\text{SEM}$ 且 $\text{Hal}$ 是氯、溴或碘)可以由式 (X) 的化合物制备,(其中 $\text{R}^2=\text{H}$ 且 $\text{Hal}$ 是氯、溴或碘),如方案7中所示。

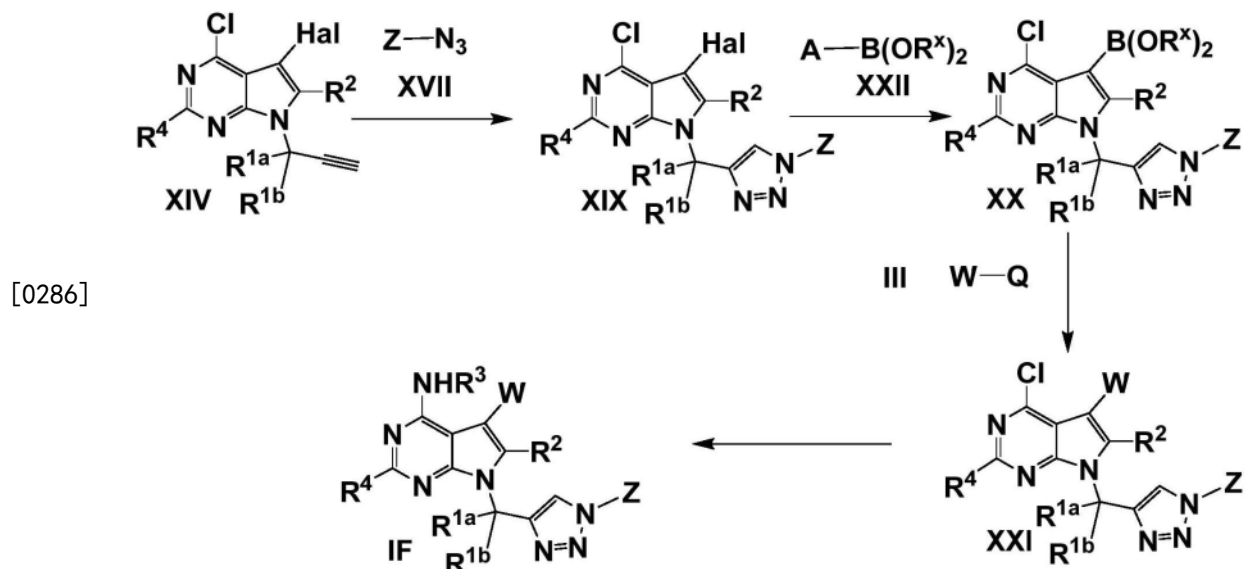
[0281] 方案7



[0283] 式 (Xi) 化合物(其中 $\text{R}^2=(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基且 $\text{PG}=\text{SEM}$ )可以在合适的温度如-78℃,在合适的溶剂如THF中,使用合适的非质子碱如LDA,由式 (X) 化合物(其中 $\text{R}^2=\text{H}$ 且 $\text{PG}=\text{SEM}$ )和式 (XVIII) 化合物制备。本领域技术人员充分理解,选择性配体导向的去质子化-烷基化的替代方法可以在合适的溶剂中和在合适的温度下与替代的PG、碱和烷基化基团的组合一起使用。

[0284] 式 (IF) 化合物可由式 (III)、(XVII)、(XIV)、(XIX)、(XX)、(XXI) 和 (XXII) 化合物制备,其中Q为Hal且Hal为氯、溴或碘,如方案8所示。

[0285] 方案8



[0287] 式 (IF) 化合物可以与方案4、5和6类似地由式 (XXI) 化合物通过合适的卤素置换来制备。

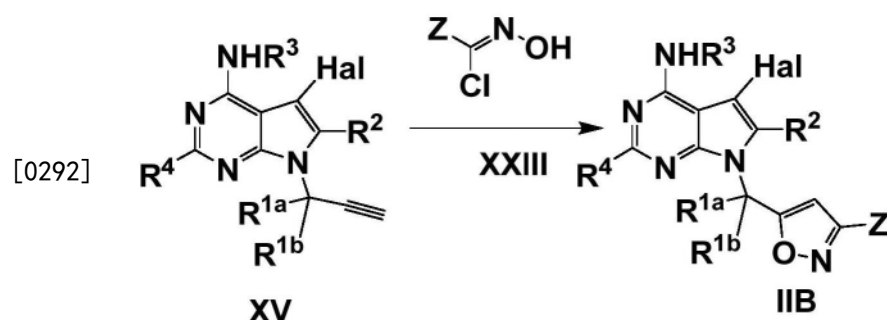
[0288] 式 (XXI) 化合物可以通过合适的有机金属交叉偶联反应,如方案8中所述的Suzuki交叉偶联反应,由式 (XX) 和式 (III) 化合物(其中Q=Hal)制备。

[0289] 典型的Suzuki交叉偶联条件包括含有合适的膦配体的钯催化剂,在无机碱存在

下,在含水二噁烷或甲醇中,在升高的温度下,在热或微波辐射下。优选的条件包括在含水二噁烷或甲醇中的Pd (OAc)<sub>2</sub>、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>或Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>与碳酸钠、碳酸铯或碳酸钾,在室温至120℃下。式 (XX) 化合物可以由式 (XIX) 和 (XXII) 化合物通过硼酸酯形成反应制备。典型的硼酸酯形成条件包括Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>和乙酸钾与双联频哪醇基二硼在二噁烷中回流。式 (XIX) 化合物可以在合适的溶剂如甲苯和tBuOH和合适的碱如DIPEA中,并在合适的温度如0℃至室温下,使用催化剂如CuI,使用合适的1,3-偶极环加成反应,例如铜催化的点击反应,由式 (XIV) 和 (XVII) 化合物制备。技术人员充分地理解,杂环形成的替代方法也是可能的。

[0290] 式 (IIB) 化合物可以由式 (XV) 和 (XXIII) 化合物制备,并且其中Hal是氯、溴或碘,如方案9中所示。

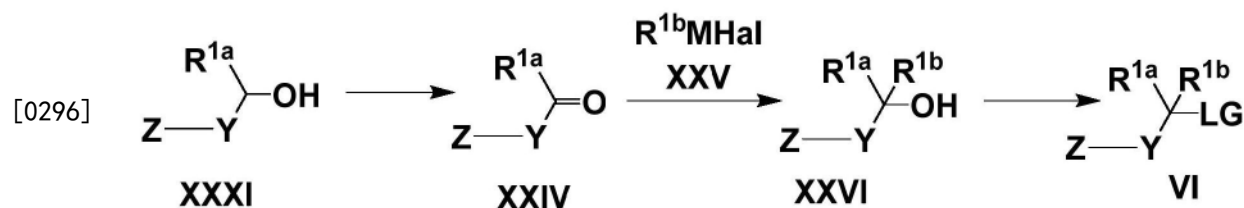
[0291] 方案9



[0293] 式 (IIB) 化合物可以在合适的温度如0℃至60℃下,在合适的溶剂如甲苯中,在合适的碱如Et<sub>3</sub>N存在下,由式 (XV) 和 (XXIII) 化合物通过适当的1,3-偶极环加成反应持续适当的时间如16小时来制备。

[0294] 式 (VI) 化合物可由式 (XXXI)、(XXIV)、(XXV) 和 (XXVI) 化合物制备,如方案10所示,其中Hal是氯、溴或碘;M是合适的金属。

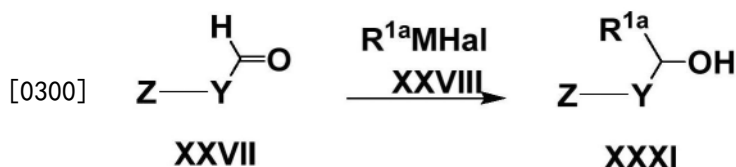
[0295] 方案10



[0297] 式 (VI) 化合物 (其中LG=Cl) 可以在合适的温度下,由式 (XXVI) 化合物通过合适的加氯 (如纯净的或在合适的溶剂中的SOCl<sub>2</sub>) 处理制备。式 (XXVI) 化合物可以在合适的温度如0℃到室温下,在合适的溶剂如THF中,使用合适的金属 (M) 如Mg,由式 (XXIV) 和 (XXV) 化合物通过合适的有机金属加成反应来制备。式 (XXIV) 化合物可以通过在合适的溶剂中使用合适的试剂如MnO<sub>2</sub>通过适当氧化式 (XXXI) 化合物来制备。技术人员还知道可以使用包括替代氧化剂和溶剂组合的替代氧化策略。

[0298] 替代地,如方案11中所示,式 (XXXI) 化合物可由式 (XXVII) 化合物制备,其中Hal是氯、溴或碘;M是合适的金属。

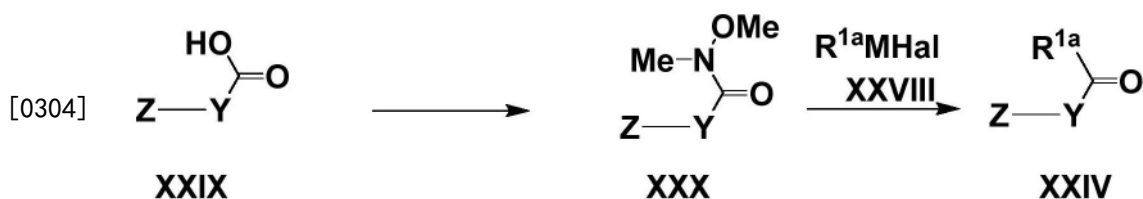
[0299] 方案11



[0301] 式 (XXXI) 化合物可以在合适的温度如0℃下,在合适的非质子溶剂如THF中,由式 (XXVII) 化合物和合适的式 (XXVIII) 有机金属化合物在回流下制备。本领域技术人员认识到可使用替代方法,其使用不同的有机金属亲核试剂,将烷基加到醛中。

[0302] 如方案12中所示,式 (XXIV) 化合物可以替代地由式 (XXVII)、(XXIX) 和 (XXX) 化合物制备,其中Hal是氯、溴或碘;M是合适的金属。

[0303] 方案12



[0305] 式 (XXIV) 化合物可以在合适的温度如0℃至室温下,在合适的溶剂如THF中,使用合适的金属(M)如Mg,由式 (XXX) 和 (XXVIII) 化合物制备。式 (XXX) 化合物可以在合适的温度如0℃至室温下,在合适的溶剂如DCM中,在合适的肽偶联试剂如HATU存在下以及在合适的碱如DIPEA存在下,由式 (XXIX) 化合物和N,0-二甲基羟胺制备。

[0306] 在所有前述一般方法方案中描述的导致存在手性中心的化合物(其中R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是不同的基团(例如其中R<sup>1a</sup>是(C1-C3)烷基并且R<sup>1b</sup>是H))的情况下,本领域技术人员充分理解,单个对映体可以使用合适的分离方法如SFC色谱法获得,以提供这些化合物的(+)对映体和(-)对映体。本领域技术人员充分理解,前述一般方法方案中描述的化合物的单个对映异构体如上所述制备和分离,或使用替代分离技术如HPLC分离,该HPLC使用合适的手性固定相,用确定为分离所需对映体所必需的合适的移动相洗脱。

[0307] 以下非限制性制备和实施例说明了本发明化合物和盐的制备。在下面以及在前述方案中列出的实施例和制备中,可以参考以下缩写、定义和分析程序。还使用本技术领域常见的其他缩写。已使用标准IUPAC命名法。

[0308] 可以使用以下缩写:AcOH是乙酸;Ar是氩气;aq是水溶液;Bn是苄基;Boc是叔丁氧基羰基;Boc<sub>2</sub>O是二碳酸二叔丁酯;br是宽峰;tBu是叔丁基;tBuOH是叔丁醇;n-BuLi是正丁基锂;Bu<sub>4</sub>NC1是四丁基氯化铵;℃是摄氏度;CDCl<sub>3</sub>是氘代氯仿;Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>是碳酸铯;CsF是氟化铯;CuCN是氰化铜;CuI是碘化铜;δ是化学位移;d是双重的;DCM是二氯甲烷(dichloromethane)或二氯甲烷(methylene chloride);DIAD是偶氮二羧酸二异丙酯;DIPEA是N-乙基二异丙胺或N,N-二异丙基乙胺;DMA是N,N-二甲基乙酰胺;DMAP是4-二甲基氨基吡啶;DMF是N,N-二甲基甲酰胺;DMF-DMA是N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛;DMSO是二甲基亚砷;DPPA是二苯基磷酰基叠氮化物;Dppf是1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;EDA是乙二胺;Et<sub>2</sub>O是乙醚;EtOAc是乙酸乙酯;EtOH是乙醇;Et<sub>3</sub>N是三乙胺;Et<sub>3</sub>SiH是三乙基硅烷;g是克;HATU是1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化六氟磷酸盐;HCl是盐酸;HCO<sub>2</sub>H是甲酸;HPLC是高压液相色谱;H<sub>2</sub>是氢;H<sub>2</sub>O是水;Hr是小时,Hrs是小时;K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>是碳酸钾;KHSO<sub>4</sub>是硫酸氢钾;KOAc是乙酸钾;K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>是磷酸钾;L是升;LCMS是液相色谱

质谱;LDA是二异丙基氨基锂 $\text{LiAlH}_4$ 或LAH是氢化铝锂; $\text{LiCl}$ 是氯化锂; $\text{LiHMDS}$ 是双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂; $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 是氢氧化锂一水合物;**Li-SelectRide®**是三仲丁基硼氢化锂;m是多重的;M是摩尔浓度; $\text{MeCN}$ 是乙腈; $\text{MeMgBr}$ 是甲基溴化镁; $\text{MeOH}$ 是甲醇;2-MeTHF是2-甲基四氢呋喃;mg是毫克; $\text{MgSO}_4$ 是硫酸镁;MHz是兆赫兹;min是分钟;mL是毫升;mmol是毫摩尔; $\text{MnO}_2$ 是二氧化锰;mol是摩尔;MS m/z是质谱峰;MTBE是叔丁基甲基醚; $\text{MsCl}$ 是甲磺酰氯; $\text{NaCN}$ 是氰化钠; $\text{NaBH}_4$ 是硼氢化钠; $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 是碳酸钠; $\text{NaH}$ 是氢化钠; $\text{NaHCO}_3$ 是碳酸氢钠; $\text{NaHSO}_4$ 是硫酸氢钠; $\text{NaHMDS}$ 是双(三甲基甲硅烷基)氨基钠; $\text{NaOH}$ 是氢氧化钠; $\text{NaOAc}$ 是乙酸钠; $\text{NaOMe}$ 是甲醇钠; $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 是硫酸钠; $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 是硫代硫酸钠; $\text{NBS}$ 是N-溴琥珀酰亚胺; $\text{NCS}$ 是N-氯代琥珀酰亚胺; $\text{NH}_3$ 是氨; $\text{NH}_4\text{Cl}$ 是氯化铵; $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 是碳酸氢铵; $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 是水合肼; $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 是盐酸羟胺; $\text{NH}_4\text{OH}$ 是氢氧化铵; $\text{NH}_4\text{OAc}$ 是乙酸铵; $\text{NiI}$ 是碘化镍; $\text{NIS}$ 是N-碘代琥珀酰亚胺;nM是纳摩尔; $\text{NMP}$ 是1-甲基-2-吡咯烷酮; $\text{NMR}$ 是核磁共振; $\text{Pd/C}$ 是钯碳; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 是三(二亚苺基丙酮)二钯; $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 是[1,1'-双(二苺基磷基)二茂铁]二氯化钯(II); $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 是氢氧化钯; $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 是乙酸钯; $\text{PPh}_3$ 是三苺基磷; $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 是四(三苺基磷)钯(0);Pet.Ether是石油醚;pH是酸碱度;ppm是百万分之一; $\text{PtO}_2$ 是铂(IV)氧化物;q是四重峰;rt是室温;RT是保留时间;s是单峰;SCX是强阳离子交换;SEM-Cl是2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯;SFC是超临界流体色谱;S-Phos是2-二环己基磷基-2',6'-二甲氧基联苺; $\text{SOCl}_2$ 是亚硫酸酐;t是三重峰;T3P是丙基磷酐;TBAF是叔丁基氟化铵;TBD是1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯;TBME是叔丁基二甲醚;TFA是三氟乙酸;TFP是三(2-呋喃基)磷;THF是四氢呋喃; $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 是异丙醇钛(IV);TPTU是2-(2-吡啶-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐; $\mu\text{L}$ 是微升; $\mu\text{mol}$ 是微摩尔;XPhos是2-二环己基磷基-2',4',6'-三丙基联苺; $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 是氰化锌。

[0309] 在所有情况下, $^1\text{H}$ 和 $^{19}\text{F}$ 核磁共振(NMR)光谱与提出的结构一致。特征化学位移( $\delta$ )以四甲基硅烷(用于 $^1\text{H}$ -NMR)的低场和三氯氟甲烷(用于 $^{19}\text{F}$  NMR)的高场按百万分率给出,使用常规缩写来表示主峰:例如,s,单峰;d,双重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;br,宽峰。以下缩写用于常用溶剂: $\text{CDCl}_3$ ,氘代氯仿; $\text{DMSO}-d_6$ ,氘代二甲基亚砜;和 $\text{MeOH}-d_4$ ,氘代甲醇。在适当的情况下,互变异构体可以记录在NMR数据中;并且可能看不到一些可交换的质子。

[0310] 使用电喷雾电离(ESI)或大气压化学电离(APCI)记录质谱MS(m/z)。

[0311] 如果相关并且除非另有说明,否则提供的m/z数据是同位素 $^{19}\text{F}$ 、 $^{35}\text{Cl}$ 、 $^{79}\text{Br}$ 和 $^{127}\text{I}$ 。

[0312] 其中已经使用制备型TLC或硅胶色谱法,本领域技术人员可以选择适当溶剂的任何组合来纯化所需化合物。

[0313] 以下是用于分析和纯化本发明化合物的分析和制备色谱方法。

[0314] 制备型SFC方法

[0315] SFC方法A1:柱:Lux Cellulose-3,250mm x 21.2mm 5u;流动相-等度条件: $\text{CO}_2$ /MeOH,80/20(v/v);流速:80.0mL/min。

[0316] SFC方法A3:柱:Lux Cellulose-3,250mm x 21.2mm 5u;流动相A: $\text{CO}_2$ ;流动相B:MeCN/MeOH,50/50(v/v);等度条件:70%A/30%B;流速:80.0mL/min。

[0317] SFC方法A4:柱:Lux Cellulose-1,250mm x 21.2mm 5u;流动相A: $\text{CO}_2$ ;流动相B:MeCN/MeOH,50/50(v/v);等度条件:75%A/25%B;流速:80.0mL/min。

[0318] SFC方法A6:柱:Lux Cellulose-1,250mm x 21.2mm 5u;流动相A: $\text{CO}_2$ ;流动相B:

MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); 等度条件: 80%A/20%B; 流速: 80.0mL/min。

[0319] SFC方法A7: 柱: Lux Cellulose-3, 500mm x 21.2mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH; 等度条件: 70%A/30%B; 流速: 80.0mL/min。

[0320] SFC方法A9: 柱: Lux Cellulose-3, 500mm x 21.2mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH; 等度条件: 90%A/10%B; 流速: 80.0mL/min。

[0321] SFC方法A10: 柱: Lux Cellulose-3, 250mm x 21.2mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH; 等度条件: 92.5%A/7.5%B; 流速: 80.0mL/min。

[0322] SFC方法B1: 柱: Chiral Tech OJ-H, 250mm x 21.2mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH; 等度条件: 80%A/20%B; 流速: 80.0mL/min。

[0323] SFC方法B3: 柱: Chiral Tech OJ-H, 250mm x 50mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH; 等度条件: 85%A/15%B; 流速: 250.0mL/min。

[0324] SFC方法B4: 柱: Chiral Tech OJ-H, 500mm x 21.2mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH; 等度条件: 75%A/25%B; 流速: 80.0mL/min。

[0325] SFC方法C1: 柱: Chiral Tech AS-H, 250mm x 21.2mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH; 等度条件: 75%A/25%B; 流速: 80.0mL/min。

[0326] SFC方法C3: 柱: Chiral Tech AS-H, 250mm x 21.2mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH; 等度条件: 80%A/20%B; 流速: 80.0mL/min。

[0327] SFC方法C4: 柱: Chiral Tech AS-H, 250mm x 21.2mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH; 等度条件: 85%A/15%B; 流速: 80.0mL/min。

[0328] SFC方法C5: 柱: Chiral Tech AS-H, 250mm x 21.2mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH; 等度条件: 85%A/15%B; 流速: 80.0mL/min。

[0329] SFC方法D1: Chiral Tech IA 250mm x 21.5mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: IPA; 等度条件: 60%A/40%B; 流速: 80.0mL/min。

[0330] SFC方法D4: Chiral Tech IA 250mm x 21.5mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH; 等度条件: 60%A/40%B; 流速: 80.0mL/min。

[0331] SFC方法F1: Chiral Tech OD-H 500mm x 21.5mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: EtOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH; 等度条件: 80%A/20%B; 流速: 80.0mL/min。

[0332] 分析型SFC方法

[0333] SFC方法A2: 柱: Lux Cellulose-3, 250mm x 4.6mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH; 梯度洗脱 (时间, %A, %B): (0.00min, 95%A, 5%B), (1.00min, 95%A, 5%B), (9.00min, 40%A, 60%B), (9.50min, 40%A, 60%B), (10.00min, 95%A, 5%B); 流速: 3.0mL/min。

[0334] SFC方法A5: 柱: Lux Cellulose-1, 250mm x 4.6mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH/MeCN, 50/50, (v/v); 梯度洗脱 (时间, %A, %B): (0.00min, 95%A, 5%B), (1.00min, 95%A, 5%B), (9.00min, 40%A, 60%B), (9.50min, 40%A, 60%B), (10.00min, 95%A, 5%B); 流速: 3.0mL/min。

[0335] SFC方法A8: 柱: Lux Cellulose-3, 250mm x 4.6mm 5u; 流动相A: CO<sub>2</sub>; 流动相B: MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH; 梯度洗脱 (时间, %A, %B): (0.00min, 95%A, 5%B), (1.00min, 95%A, 5%B), (9.00min, 40%A, 60%B), (9.50min, 40%A, 60%B), (10.00min, 95%A, 5%B); 流速:

3.0mL/min。

[0336] SFC方法B2:柱:Chiral Tech OJ-H,250mm x 4.6mm 5u;流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH;梯度洗脱(时间,%A,%B):(0.00min,95%A,5%B),(1.00min,95%A,5%B),(9.00min,40%A,60%B),(9.50min,40%A,60%B),(10.00min,95%A,5%B);流速:3.0mL/min。

[0337] SFC方法C2:柱:Chiral Tech AS-H,250mm x 4.6mm 5u;流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH;梯度洗脱(时间,%A,%B):(0.00min,95%A,5%B),(1.00min,95%A,5%B),(9.00min,40%A,60%B),(9.50min,40%A,60%B),(10.00min,95%A,5%B);流速:3.0mL/min。

[0338] SFC方法D2:柱:Chiral Tech IA 250mm x 4.6mm 5u;流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:MeOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH;梯度洗脱(时间,%A,%B):(0.00min,95%A,5%B),(1.00min,95%A,5%B),(9.00min,40%A,60%B),(9.50min,40%A,60%B),(10.00min,95%A,5%B);流速:3.0mL/min。

[0339] SFC方法D3:柱:Chiral Tech IA 250mm x 4.6mm 5u;流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:IPA;梯度洗脱(时间,%A,%B):(0.00min,95%A,5%B),(1.00min,95%A,5%B),(9.00min,40%A,60%B),(9.50min,40%A,60%B),(10.00min,95%A,5%B);流速:3.0mL/min。

[0340] SFC方法F2:柱:Chiral Tech OD-H 250mm x 4.6mm 5u;流动相A:CO<sub>2</sub>;流动相B:EtOH+0.2%NH<sub>4</sub>OH;梯度洗脱(时间,%A,%B):(0.00min,95%A,5%B),(1.00min,95%A,5%B),(9.00min,40%A,60%B),(9.50min,40%A,60%B),(10.00min,95%A,5%B);流速:3.0mL/min。

[0341] 制备型HPLC方法

[0342] HPLC方法C20A:柱:CHIRALPAK IC,2.5cm I.D.x 25cm长;等度流动相:DCM/MeOH,95/5(v/v);流速:30mL/min;温度:35℃。

[0343] HPLC方法C20B:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.x 25cm长;等度流动相:DCM/MeOH,95/5(v/v);流速:60mL/min;温度:35℃。

[0344] HPLC方法C21:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:DCM/MeOH,90/10(v/v);流速:60mL/min。

[0345] HPLC方法C22A:柱:CHIRALPAK IC,2.5cm I.D.×25cm长;等度流动相:DCM/MeOH/DEA,95/5/0.1(v/v/v);流速:30mL/min;温度:35℃。

[0346] HPLC方法C22B:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:DCM/MeOH/DEA,95/5/0.1(v/v/v);流速:30mL/min;温度:35℃。

[0347] HPLC方法C23A:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:DCM/EtOH,90/10(v/v);流速:60mL/min;温度:35℃。

[0348] HPLC方法C23B:柱:CHIRALPAK IC,2.5cm I.D.×25cm长;等度流动相:DCM/EtOH,90/10(v/v);流速:60mL/min;温度:35℃。

[0349] HPLC方法C24A:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:DCM/EtOH,95/5(v/v);流速:60mL/min;温度:35℃。

[0350] HPLC方法C24B:柱:CHIRALPAK IC,2.5cm I.D.×25cm长;等度流动相:DCM/EtOH,95/5(v/v);流速:60mL/min;温度:35℃。

- [0351] HPLC方法C25A:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:Hex/EtOH, 70/30 (v/v);流速:60mL/min。
- [0352] HPLC方法C25B:柱:CHIRALPAK IC,2.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:Hex/EtOH, 70/30 (v/v);流速:9mL/min。
- [0353] HPLC方法C26:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:己烷/IPA, 70/30 (v/v);流速:60mL/min。
- [0354] HPLC方法C27:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:己烷/EtOAc/DEA,60/40/0.1 (v/v/v);流速:60mL/min;温度:35℃。
- [0355] HPLC方法C28:柱:CHIRALPAK IC,2.5cm I.D.×25cm长;等度流动相:己烷/EtOH, 85/15 (v/v);流速:30mL/min。
- [0356] HPLC方法C29:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:DCM/EtOH, 80/20 (v/v);流速:60mL/min。
- [0357] HPLC方法C30:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:DCM/EtOH, 75/25 (v/v);流速:60mL/min。
- [0358] HPLC方法C31:柱:CHIRALPAK IC 5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:DCM/EtOH/DEA,90/10/0.1 (v/v/v);流速:60mL/min。
- [0359] HPLC方法C32:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:DCM/EtOH/DEA,85/15/0.1 (v/v/v);流速:60mL/min。
- [0360] HPLC方法C33:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:己烷/EtOH, 50/50 (v/v);流速:30mL/min。
- [0361] HPLC方法C34:柱:CHIRALPAK IC,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:100%MeOH;流速:60mL/min。
- [0362] HPLC方法B4:柱:CHIRALCEL OJ,2.5cm I.D.×25cm长;等度流动相:MeOH/DEA,90/10 (v/v);流速:30mL/min;温度:35℃。
- [0363] HPLC方法B5:柱:CHIRALCEL OJ,2.5cm I.D.×25cm长;等度流动相:MeOH/DEA, 100/0.1 (v/v);流速:30mL/min;温度:35℃。
- [0364] HPLC方法B6:柱:CHIRALCEL OJ,2.5cm I.D.×25cm长;等度流动相:EtOH/DEA, 100/0.1 (v/v);流速:30mL/min;温度:35℃。
- [0365] HPLC方法D4:柱:CHIRALPAK AD-H,25cm I.D.×250cm长;等度流动相:EtOH/MeCN, 80/20 (v/v);流速:20mL/min;温度:35℃。
- [0366] HPLC方法D5:柱:CHIRALPAK AD-H,2.5cm I.D.×25cm长;等度流动相:己烷/EtOH, 70/30 (v/v),流速:30mL/min;温度:35℃。
- [0367] HPLC方法D6:柱:CHIRALPAK AD-H,2.5cm I.D.×25cm长;等度流动相:MeOH/MeCN, 90/10 (v/v);流速:30mL/min。
- [0368] HPLC方法D7:柱:CHIRALPAK AD-H,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:己烷/IPA, 70/30 (v/v);流速:60mL/min。
- [0369] HPLC方法E3:柱:CHIRALPAK IE,2.5cm I.D.×25cm长;等度流动相:己烷/EtOH, 70/30 (v/v);流速:60mL/min;温度:35℃。
- [0370] HPLC方法E4:柱:CHIRALPAK IE,5.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:DCM/EtOH,95/

5 (v/v); 流速: 55 mL/min; 温度: 35℃。

[0371] HPLC方法E5: 柱: CHIRALPAK IE, 5.0 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: 己烷/EtOH, 80/20 (v/v); 流速: 60 mL/min; 温度: 35℃。

[0372] HPLC方法E6: 柱: CHIRALPAK IE, 2.5 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: 己烷/EtOH/DEA, 50/50/0.1 (v/v/v); 流速: 30 mL/min; 温度: 35℃。

[0373] HPLC方法E8: 柱: CHIRALPAK IE, 5.0 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: 己烷/EtOH, 50/50 (v/v); 流速: 60 mL/min; 温度: 35℃。

[0374] HPLC方法F1: 柱: CHIRALPAK AS-H, 5.0 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: 己烷/EtOH, 85/15 (v/v); 流速: 60 mL/min; 温度: 35℃。

[0375] HPLC方法F2: 柱: CHIRALPAK AS-H, 5.0 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: DCM/MeOH, 60/40 (v/v); 流速: 60 mL/min; 温度: 35℃。

[0376] HPLC方法F4: 柱: CHIRALPAK AS-H, 5.0 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: EtOH/DEA, 100/0.1 (v/v); 流速: 60 mL/min; 温度: 35℃。

[0377] HPLC方法F7: 柱: CHIRALPAK AS-H, 2.0 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: 己烷/EtOH/DEA, 50/50/0.2 (v/v/v); 流速: 14 mL/min; 温度: 25℃。

[0378] HPLC方法F8: 柱: CHIRALPAK AS-H, 2.5 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); 流速: 30 mL/min; 温度: 25℃。

[0379] HPLC方法F9: 柱: CHIRALPAK AS-H, 5.0 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0.1 (v/v/v); 流速: 60 mL/min; 温度: 25℃。

[0380] HPLC方法G2: 柱: CHIRALCEL OD-H, 2.5 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: 己烷/IPA, 60/40 (v/v); 流速: 30 mL/min; 温度: 35℃。

[0381] HPLC方法G3: 柱: CHIRALCEL OD-H, 2.0 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: IPA/TFA, 100/0.2 (v/v); 流速: 40 mL/min; 温度: 40℃。

[0382] HPLC方法H1: 柱: CHIRALCEL OZ-H, 5.0 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: 己烷/EtOH, 50/50 (v/v); 流速: 30 mL/min; 温度: 35℃。

[0383] HPLC方法H3: 柱: CHIRALCEL OZ-H, 2.5 cm I.D. × 25 cm长; 等度流动相: 己烷/EtOH, 80/20 (v/v); 流速: 30 mL/min; 温度: 35℃。

[0384] HPLC方法J1: 柱: Xterra RP18 (19 × 250 mm, 10 μm); 流动相A: 20 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液; 流动相B: MeCN; 梯度洗脱 (时间, %A, %B): (0 min, 90%A, 10%B), (3 min, 75%A, 25%B), (18 min, 40%A, 60%B), (19 min, 5%A, 95%B), (20 min, 5%A, 95%B); 流速: 16 mL/min;

[0385] HPLC方法K1: 柱: YMC Triart C18 (20 × 250 mm, 5 μm); 流动相A: 20 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液; 流动相B: MeCN; 梯度洗脱 (时间, %A, %B): (0 min, 90%A, 10%B), (3 min, 75%A, 25%B), (18 min, 40%A, 60%B), (19 min, 5%A, 95%B), (20 min, 5%A, 95%B); 流速: 16 mL/min。

[0386] HPLC方法L1: 柱: Reprosil Gold C18 (30 × 100 mm, 5 μm); 流动相A: 10 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液; 流动相B: MeCN; 梯度洗脱 (时间, %A, %B): (0 min, 90%A, 10%B), (2 min, 60%A, 40%B), (10 min, 30%A, 70%B), (11 min, 5%A, 95%B), (12 min, 5%A, 95%B); 流速: 30 mL/min。

[0387] HPLC方法L2: 柱: Reprosil Gold C18 (250 × 20 mm, 5 μm); 流动相A: 20 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液; 流动相B: MeCN; 梯度洗脱 (时间, %A, %B): (0 min, 90%A, 10%B), (3 min, 70%A, 30%B), (18 min, 40%A, 60%B), (19 min, 5%A, 95%B); 流速: 20 mL/min。

[0388] HPLC方法N1:柱:Hydrosphere C18(250x 20mm,5 $\mu$ );流动相A:10mM NH<sub>4</sub>OAc水溶液;流动相B:MeCN;梯度洗脱(时间,%A,%B):(0min,90%A,10%B),(3min,70%A,30%B),(18min,40%A,60%B),(19min,5%A,95%B);流速:20mL/min。

[0389] HPLC方法N2:柱:Hydrosphere C18(250x 20mm,5 $\mu$ );流动相A:0.1%甲酸水溶液;流动相B:MeCN;梯度洗脱(时间,%A,%B):(0min,90%A,10%B),(3min,80%A,20%B),(18min,40%A,60%B),(19min,5%A,95%B);流速:20mL/min。

[0390] HPLC方法P1:柱:Gemini C18(100x 30mm,5 $\mu$ );流动相A:20mMNH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液;流动相B:MeCN;流速:30mL/min;梯度洗脱(时间,%A,%B):(0min,90%A,10%B),(2min,70%A,30%B),(10min,35%A,65%B),(12min,5%A,95%B)。

[0391] HPLC方法Q1:柱:CHIRALPAK IB,2.0cm I.D.×25cm长;等度流动相:Hex/EtOH(50/50)(v/v);流速:14mL/min;温度:25℃。

[0392] 分析型HPLC方法

[0393] HPLC方法A[Acidic]:柱:Acquity BEH C18,50×2.1mm,1.7 $\mu$ ;流动相:MeCN(0.05%TFA)-水(0.05%TFA);梯度:5%-95%MeCN持续2min,保持在95%MeCN持续0.5min.;重新平衡回5%MeCN直到2.7min.;流速:0.8mL/min;温度:45℃。

[0394] HPLC方法B1:柱:CHIRALCEL OJ-H,0.46cm I.D.×15cm长;注射:20.0 $\mu$ l;流动相:MeOH/MeCN,90/10(v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 254nm;温度:35℃。

[0395] HPLC方法B2:柱:CHIRALCEL OJ-H,0.46cm I.D.×15cm长;注射:2.0 $\mu$ l;流动相:MeOH/DEA,100/0.1(v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:35℃。

[0396] HPLC方法B3:柱:CHIRALCEL OJ-H,0.46cm I.D.×15cm长;注射:1.0 $\mu$ l;流动相:EtOH;流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:35℃。

[0397] HPLC方法C1:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×25cm长;流动相:DCM/EtOH,95/5(v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:25℃。

[0398] HPLC方法C2:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:DCM/EtOH,95/5(v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:25℃。

[0399] HPLC方法C3:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长,流动相:DCM/EtOH,98/2(v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 254nm;温度:25℃。

[0400] HPLC方法C4:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×25cm长;流动相:DCM/MeOH,95/5(v/v);流速:1.0mL/min;温度:25℃。

[0401] HPLC方法C5:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长,5 $\mu$ ;流动相:DCM/MeOH,95/5(v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 254nm;温度:35℃。

[0402] HPLC方法C6:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:DCM/EtOH,90/10(v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 254nm;温度:25℃。

[0403] HPLC方法C7:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:DCM/MeOH/DEA,95/5/0.1(v/v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:35℃。

[0404] HPLC方法C8:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:MeOH;流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:35℃。

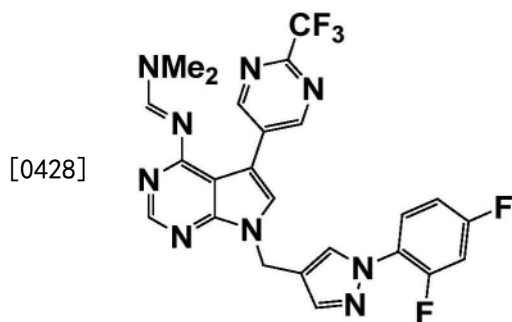
[0405] HPLC方法C9:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:DCM/MeOH,90/10(v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 254nm;温度:35℃。

- [0406] HPLC方法C10:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:DCM/EtOH/DEA, 90/10/0.1 (v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 254nm;温度:25℃。
- [0407] HPLC方法C11:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×25cm长;流动相:己烷/EtOH,70/30 (v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:35℃。
- [0408] HPLC方法C12:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:己烷/EtOH,85/15 (v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:35℃。
- [0409] HPLC方法C13:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:己烷/EtOAc/DEA,60/40/0.1 (v/v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:35℃。
- [0410] HPLC方法C14:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:己烷/EtOH,80/20 (v/v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:35℃。
- [0411] HPLC方法C15:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:己烷/EtOH/DEA,50/50/0.1 (v/v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:35℃。
- [0412] HPLC方法C16:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:MeOH/MeCN,90/10 (v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:35℃。
- [0413] HPLC方法C16A:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×25cm长;流动相:DCM/EtOAc/DEA,85/15/0.1 (v/v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 254nm;温度:35℃。
- [0414] HPLC方法C17:柱:CHIRALPAK IC,0.46cm I.D.×25cm长;流动相:己烷/EtOH,50/50 (v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 254nm;温度:35℃。
- [0415] HPLC方法D1:柱:CHIRALPAK AD-H,0.46cm I.D.×15cm长;流动相EtOH/MeCN,80/20 (v/v);流速1.0mL/min;波长UV 214nm;温度:35℃。
- [0416] HPLC方法D2:柱:CHIRALPAK AD-H,0.46cm ID x 15cm长;流动相:己烷/EtOH,70/30 (v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:35℃。
- [0417] HPLC方法D3:柱:CHIRALPAK AD-H,0.46cm ID x 15cm长;流动相:己烷/EtOH,60/40 (v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:25℃。
- [0418] HPLC方法E1:柱:CHIRALPAK IE,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:己烷/EtOH,70/30 (v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 214nm;温度:25℃。
- [0419] HPLC方法E2:柱:CHIRALPAK IE,0.46cm I.D.×15cm长;流动相:己烷/IPA,70/30 (v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 254nm;温度:35℃。
- [0420] HPLC方法E7:柱:CHIRALPAK IE,0.46cm I.D.×25cm长;流动相:己烷/EtOH/DEA,50/50/0.1 (v/v/v);流速:1.0mL/min;波长:UV 254nm;温度:35℃。
- [0421] HPLC方法F3:柱:CHIRALPAK AS-H,0.46cm x 15cm长;流动相:己烷/EtOH,85/15 (v/v);流速:1.0mL/min;波长:254nm;温度:35℃。
- [0422] HPLC方法F5:柱:CHIRALPAK AS-H,0.46cm x 15cm长;流动相:MeOH;流速:1.0mL/min;波长:254nm;温度:35℃。
- [0423] HPLC方法G1:柱:CHIRALPAK OD-H,0.46cm x 15cm长;流动相:己烷/IPA,60/40 (v/v);流速:1.0mL/min;波长:214nm;温度:25℃。
- [0424] HPLC方法H2:柱:CHIRALCEL OZ-H,0.46cm x 15cm长;流动相:己烷/EtOH,50/50 (v/v);流速:1.0mL/min;波长:214nm;温度:25℃。
- [0425] HPLC方法M1:柱:RESTEK C18 (30x2.1) 3u;温度:50℃;流速:1.5mL/min;注射体积:

3ul;流动相A:0.05%HCOOH水溶液;流动相B:MeCN;梯度洗脱(时间,%A,%B):(0min,98%A,2%B),(0.75min,98%A,2%B),(1.0min,90%A,10%B),(2.0min,2%A,98%B),(2.25min,2%A,98%B)。

[0426] 中间体的制备

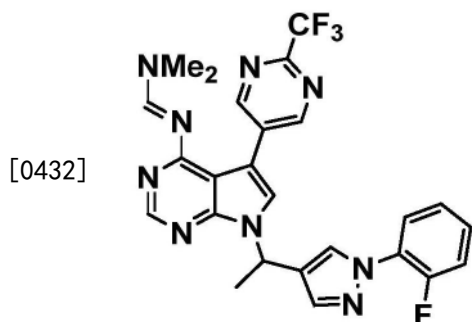
[0427] 制备1:N'-(7-{[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(N'-(7-{[1-(2,4-difluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]methyl}-5-[2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimethyl formimidamide)



[0429] 步骤1:在0℃下,在N<sub>2</sub>下,向(1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲醇(制备102, 0.698g, 3.324mmol)的DCM(15mL)溶液中加入SOCl<sub>2</sub>(0.48mL, 6.648mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,真空蒸发至干,得到4-(氯甲基)-1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑,为棕色油状物(0.74g, 收率93%)。该物质无需进一步纯化即可用于以下反应。

[0430] 步骤2:N,N-二甲基-N'-(5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲脒(制备17, 0.87g, 2.591mmol)的DMF(15mL)溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.69g, 5.182mmol),并将混合物在室温下搅拌5分钟。在0℃下将4-(氯甲基)-1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑(步骤1, 0.74g, 3.109mmol)滴加到混合物中,并将混合物在60℃下搅拌4小时。将反应物真空蒸发至干,用EtOAc(150mL)稀释,用盐水(2×100mL)洗涤并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。将有机物真空蒸发至干,得到残余物,将其通过硅胶柱色谱纯化,用MeOH的DCM(0%-5%)溶液洗脱,得到标题化合物,为黄色固体(750mg, 54%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.94(s, 3H), 3.17(s, 3H), 5.43(s, 2H), 7.24(t, 1H), 7.52(t, 1H), 7.76(t, 1H), 7.80(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.87(s, 1H), 9.49(s, 2H)。LCMS m/z=528.1[MH]<sup>+</sup>

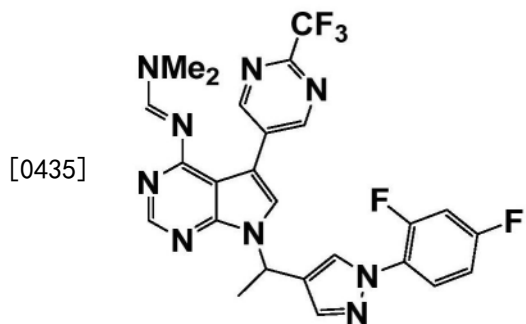
[0431] 制备2:N'-(7-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



[0433] 在0℃下向1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙醇(869mg, 4.2mmol)的DCM(20mL)溶液中加入SOCl<sub>2</sub>(613μL)并且将溶液在40℃下搅拌2小时。将反应混合物蒸发至干,加入N,

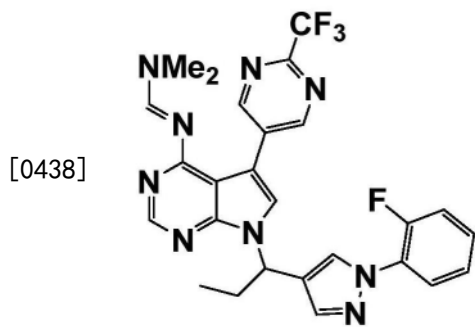
N-二甲基-N'-[5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲脒(制备17, 1.4g, 4.2mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5.46g, 16.8mmol) 和DMF (30mL), 并将反应在80℃下搅拌14小时。将冷却的混合物倒入水(15mL)中并用EtOAc (15mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体(800mg, 36%)。LCMS  $m/z=524.1$  [MH]<sup>+</sup>

[0434] 制备3:N'- (7- (1- (1- (2,4-二氟苯基) -1H-吡唑-4-基) 乙基) -5- (2- (三氟甲基) 嘧啶-5-基) -7H吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -N,N-二甲基甲脒



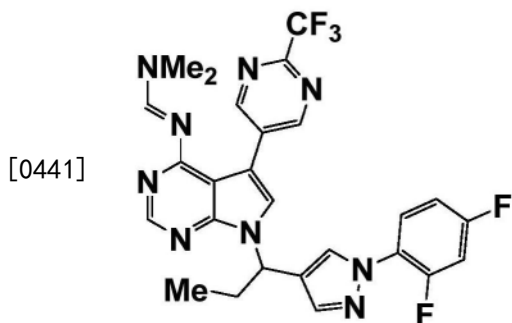
[0436] 向4-(1-氯乙基)-1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑(制备146, 1.08g, 4.45mmol)的DMF (30mL) 溶液中加入(E)-N-甲基-N'- (5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲脒(制备17, 0.99g, 52.97mmol) 和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4.84g, 14.85mmol) 并将混合物在 $\text{N}_2$ 下在90℃下搅拌6小时。将反应混合物用水稀释并萃取(EtOAc)。将合并的萃取物洗涤(盐水), 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空蒸发至干。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到标题化合物(400mg, 25%)。LCMS  $m/z=542.1$  [MH]<sup>+</sup>

[0437] 制备4:N'- (7- (1- (1- (2-氟苯基) -1H-吡唑-4-基) 丙基) -5- (2- (三氟甲基) 嘧啶-5-基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -N,N-二甲基甲脒



[0439] 向4-(1-氯丙基)-1-(2-氟苯基)-1H-吡唑(制备100, 0.58g, 2.42mmol)的DMF (30mL) 溶液中加入N,N-二甲基-N'- (5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲脒(制备17, 0.54g, 1.61mmol) 和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.62g, 8.05mmol), 将反应物在90℃下在氮气下搅拌过夜。将反应用 $\text{H}_2\text{O}$ 淬灭, 用EtOAc (100mL×2) 萃取, 并将合并的有机物用盐水洗涤, 干燥并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱(DCM:MeOH=9:1) 纯化残余物, 得到标题化合物(0.3g, 35%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.80 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.97 (t, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.74 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.52 (s, 2H)。LCMS  $m/z=538.1$  [MH]<sup>+</sup>

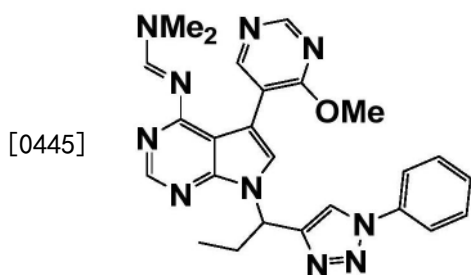
[0440] 制备5:N'- (7- (1- (1- (2,4-二氟苯基) -1H-吡唑-4-基) 丙基) -5- (2- (三氟甲基) 嘧啶-5-基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -N,N-二甲基甲脒



[0442] 步骤1:在0℃,将SOCl<sub>2</sub> (976mg, 8.4mmol) 逐滴加入到1-(1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇(制备104, 1.0g, 4.2mmol)的DCM(40mL)溶液中。将反应物在室温下搅拌3小时并蒸发至干,得到4-(1-氯丙基)-1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑(1.1g,粗品),为棕色油状物,其不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS m/z=253.2[MH]<sup>+</sup>

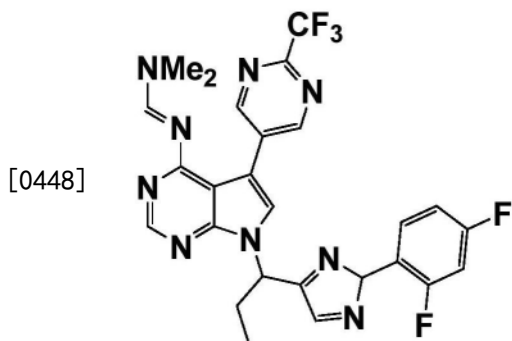
[0443] 步骤2:向N,N-二甲基-N'-(5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲脒(制备17, 1.44g, 4.28mmol)在DMF(30mL)溶液的混合物加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.95g, 21.4mmol)和4-(1-氯丙基)-1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑(1.1g, 4.28mmol),并将混合物在80℃下搅拌16小时。减压蒸发溶剂,将残余物在水(50mL)和EtOAc(30mL)之间分配。分离各层,水相用另外的EtOAc(30mL×3)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并减压蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化残余物,用二氯甲烷中的甲醇在20分钟内从0至10%洗脱,得到标题化合物,为棕色固体(650mg, 27%, 2步骤)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.83 (t, 3H), 2.33 (q, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.96 (q, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.52 (s, 2H)。LCMS m/z=556.2 [MH]<sup>+</sup>

[0444] 制备6:N'-(5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



[0446] 向搅拌的N'-(5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基亚胺甲酰胺溶液(制备19, 1g, 3.36mmol)和4-(1-氯丙基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑(制备119, 895mg, 4.06mmol)的DMF(20mL)溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.74g, 8.41mmol)并将反应物在60℃下搅拌5小时。将冷却的反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤。将有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用MeOH:DCM(3:97)洗脱,得到标题化合物,为灰白色固体(1g, 61.7%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.85 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.11 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.95 (s, 1H)。LCMS m/z=482.8[MH]<sup>+</sup>

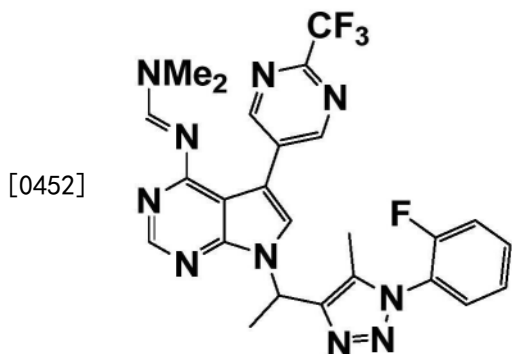
[0447] 制备7:N'-(7-(1-(2-(2,4-二氟苯基)-2H-咪唑-4-基)丙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



[0449] 步骤1:将 $\text{SOCl}_2$  (5mL) 逐滴加入到1-(2-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基)丙-1-醇(制备137, 1.4g, 5.88mmol)的DCM (50mL) 溶液中。将反应物在室温下搅拌2小时,并在真空中蒸发至干,得到4-(1-氯丙基)-2-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑,其直接用于步骤2中(1.4g, 92%)。

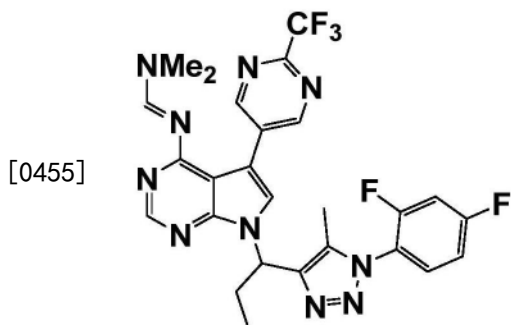
[0450] 步骤2:向N,N-二甲基-N'-(5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲脒(制备17, 1.22g, 3.64mmol)的DMF (50mL) 溶液中加入4-(1-氯丙基)-2-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑(步骤1, 1.4g, 5.45mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5.93g, 18.2mmol)。将反应物在90℃搅拌过夜,冷却并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱(DCM: MeOH=9:1)纯化残余物,得到标题化合物(450mg, 22%)。LCMS  $m/z=556.1$   $[\text{MH}]^+$

[0451] 制备8:N'-(7-(1-(1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



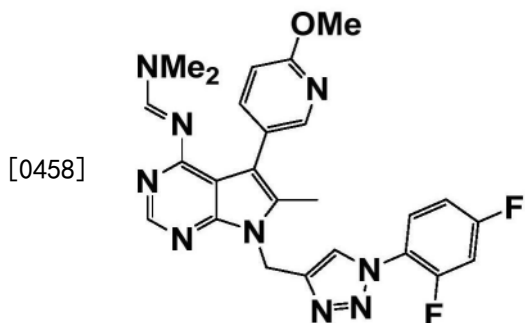
[0453] 向N,N-二甲基-N'-(5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲脒(制备17, 839mg, 2.5mmol)的DMF (30mL) 溶液中加入 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.25g, 10mmol)和4-(1-氯乙基)-1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑(制备114, 600mg, 2.5mmol)。将混合物在80℃下搅拌16小时,然后将冷却的反应混合物倒入水(20mL)中并用EtOAc (15mL×3)萃取。将合并的萃取物用盐水(10mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。将残留物与pet. ether一起研磨,得到标题化合物,为棕色固体(900mg, 66%)。LCMS  $m/z=539.1$   $[\text{MH}]^+$

[0454] 制备9:N'-(7-(1-(1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



[0456] 向4-(1-氯丙基)-1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑(制备111,2.2g,8.83mmol)的DMF(80mL)溶液中加入N,N-二甲基-N'-(5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲脒(制备17,2.96g,8.83mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (11.5g,35.32mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌5小时,倒入水(100mL)中并用EtOAc(50mL×3)萃取。洗涤(盐水,100mL)有机萃取物,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。通过combi-flash纯化残余物,用pet.ether中的EtOAc(20-80%)洗脱,得到标题化合物,为灰白色固体(2.8g,55%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ): 0.87(t, 3H), 2.44(m, 2H), 2.76(s, 3H), 2.89(s, 6H), 6.04(t, 1H), 7.11(m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.88(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.58(s, 1H), 9.29(s, 2H)。LCMS  $m/z=571[\text{MH}]^+$

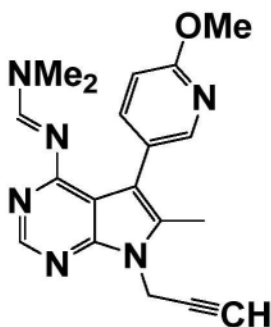
[0457] 制备10: N'-(7-((1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



[0459] 向N'-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7-(丙-2-炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备11,0.23g,0.66mmol)的甲苯(20mL)溶液在 $\text{N}_2$ 下加入t-BuOH(5mL), DIPEA(2mL), 1-叠氮基-2,4-二氟苯(0.26g,1.65mmol)和CuI(76mg,0.40mmol)。将反应物在室温搅拌过夜,加入水并将混合物用EtOAc萃取。收集有机层,用盐水洗涤,干燥并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=9/1)纯化残余物,得到标题化合物,为固体(0.22g,66.2%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.50(s, 3H), 2.79(s, 3H), 3.06(s, 3H), 3.87(s, 3H), 5.67(s, 2H), 6.83(d, 1H), 7.33(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.75-7.90(m, 2H), 8.19(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.68(s, 2H)。

[0460] 制备11: N'-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒

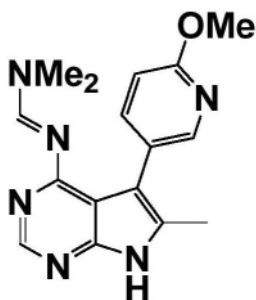
[0461]



[0462] 向N'-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备12, 0.42g, 1.35mmol)的DMF(25mL)溶液分批加入NaH(60%, 81mg, 2.03mmol)并搅拌10分钟。加入3-溴丙-1-炔(0.24g, 2.03mmol)并将反应物在室温搅拌过夜。小心地用水淬灭反应,并用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/MeOH=10/1)纯化残余物,得到标题化合物(0.23g, 48.9%),为灰色固体。LCMS  $m/z=349.2$  [MH]<sup>+</sup>

[0463] 制备12: N'-(5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒

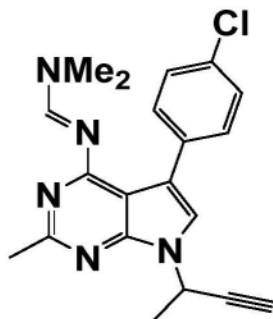
[0464]



[0465] 在100℃下将5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备23, 0.45g, 1.7mmol)的DMF-DMA溶液(30mL)搅拌2小时。将混合物真空蒸发至干,残余物用EtOAc和NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释。用盐水洗涤有机层,干燥并蒸发至干,得到标题化合物(0.42g, 79.6%),为固体。LCMS  $m/z=311.2$  [MH]<sup>+</sup>; RT[HPLC方法A]=1.183min。

[0466] 制备13: N'-[7-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-N,N-二甲基亚胺甲酰胺

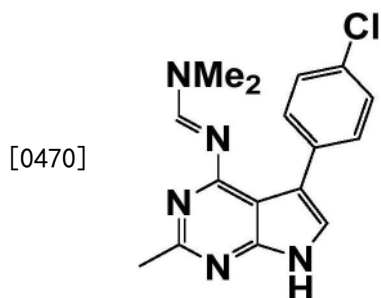
[0467]



[0468] 将乙醇钠(66.4mg, 0.96mmol)加入冰冷却的N'-[7-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-N,N-二甲基亚胺甲酰胺(制备14, 200mg, 0.637mmol)的无水DMF(4mL)溶液中,并将混合物搅拌30分钟。逐滴加入3-溴-1-丁炔(0.134mL, 1.27mmol)并将反应物在室温下搅拌18小时。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取,

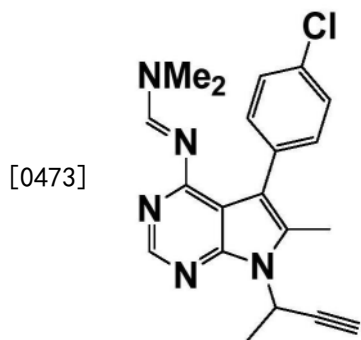
将合并的有机层用盐水洗涤,干燥( $\text{MgSO}_4$ )并减压蒸发。粗产物通过硅胶柱色谱纯化,用EtOAc:庚烷(20:80至100:0)洗脱,得到标题化合物,为油状物。LCMS  $m/z=366.1$   $[\text{MH}]^+$

[0469] 制备14:N'-(5-(4-氯苯基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



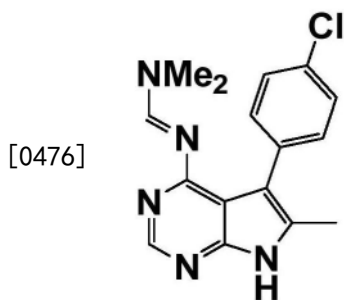
[0471] 将5-(4-氯苯基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备79,300mg,1.16mmol)在N,N-二甲基酰胺二甲基缩醛中的溶液(4.8mL)在室温下搅拌1小时,然后在50℃下再搅拌16小时。将冷却的混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并减压蒸发,得到标题化合物,为灰白色固体(350mg,96.2%)。LCMS  $m/z=314.1$   $[\text{MH}]^+$

[0472] 制备15:N'-(7-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



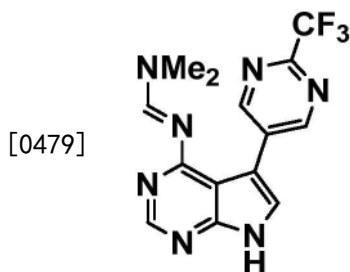
[0474] 在0℃下,向搅拌的N'-(5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备16,50mg,0.16mmol)的DMF(1.5mL)溶液中加入NaH(9.56mg,0.24mmol),15分钟后,加入3-溴-丁-1-炔(0.022mL,0.24mmol)并将反应物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。通过制备型TLC使用50%EtOAc:己烷纯化残余物,得到标题化合物,为灰白色固体(30mg,51.5%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ):1.79(d,3H),2.43(s,3H),2.77(s,3H),3.00(s,3H),6.14(m,2H),7.32(d,2H),7.39(d,2H),8.45(s,1H),8.50(br s,1H)。

[0475] 制备16:N'-(5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



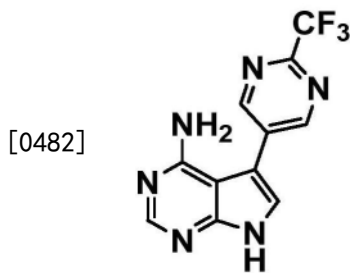
[0477] 在0℃下将N,N-二甲基甲脒二甲基缩醛(2.0mL)加入到5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备24,100.0mg,0.4mmol)中并在室温下搅拌16小时。将反应混合物蒸发至干,用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发,得到标题化合物,为浅棕色固体(80.0mg,66%)。LCMS  $m/z=314.2$  [MH]<sup>+</sup>

[0478] 制备17:N,N-二甲基-N'-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲脒



[0480] 将5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备18,24g,85.7mmol)的DMF-DMA(300mL)溶液加热至100℃保持3小时。将冷却的混合物真空浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用DCM:MeOH=20:1洗脱,得到标题化合物(25g,87%),为黄色固体。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):2.96(s,3H),3.16(s,3H),7.92(s,1H),8.39(s,1H),8.86(s,1H),9.52(s,2H)。LCMS  $m/z=336.1$  [MH]<sup>+</sup>

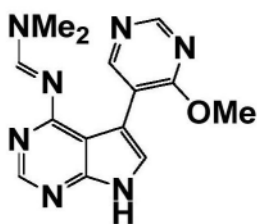
[0481] 制备18:5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0483] 在0℃下向5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备25,38g,92.7mmol)的DCM(200mL)溶液缓慢加入TFA(100mL)中,并将反应物在室温下搅拌16小时。浓缩反应混合物并用氨水将pH调节至8。将所得混合物搅拌16小时,过滤,得到标题化合物(24g,92%),为黄色固体。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):6.53(s,2H),7.61(s,1H),8.18(s,1H),9.06(s,2H)。LCMS  $m/z=243.4,245.2$  [MH]<sup>+</sup>

[0484] 制备19:N'-[5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-N,N-二甲基亚胺甲酰胺

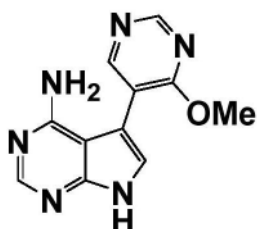
[0485]



[0486] 将搅拌的5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备20, 3g, 12.38mmol)的DMF-DMA(45mL)溶液在60℃下加热12小时。将冷却的反应混合物真空浓缩,产物用己烷洗涤,得到标题化合物,为灰色固体(3g, 81.5%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.77(s, 3H), 3.10(s, 3H), 3.90(s, 3H), 7.48(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.74(s, 1H), 11.98(s, 1H)。LCMS m/z=298.1[MH]<sup>+</sup>

[0487] 制备20: 5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

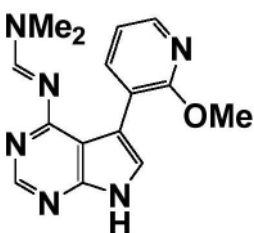
[0488]



[0489] 在0℃下向搅拌的5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备27, 32g, 85.90mmol)的DCM(300mL)溶液加入TFA(131.5mL, 1718.1mmol),并将反应物在室温下搅拌16小时。将反应混合物真空浓缩,残余物用MeOH稀释,并加入氨水(150mL)。将所得溶液在室温下搅拌12小时,然后浓缩反应混合物并过滤。将所得固体用水洗涤,然后用10%MeOH:DCM洗涤,并在真空下干燥,得到标题化合物,为灰色固体(18.2g, 87.5%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.94(s, 3H), 6.14(br s, 2H), 7.26(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.75(s, 1H), 11.82(s, 1H)。LCMS m/z=243.2[MH]<sup>+</sup>

[0490] 制备21: N'- (5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒

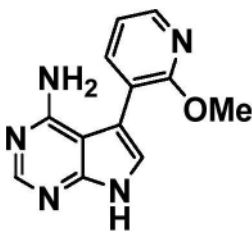
[0491]



[0492] 在60℃下将5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备22, 1g, 4.145mmol)的DMF-DMA(20mL)溶液搅拌6小时。减压蒸发反应混合物,将得到的固体用Et<sub>2</sub>O研磨,得到标题化合物,为浅棕色固体(900mg, 73%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.74(s, 3H), 3.09(s, 3H), 3.80(s, 3H), 6.98(dd, 1H), 7.39(s, 1H), 7.92(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.31(s, 1H), 8.67(s, 1H), 11.83(s, 1H)。LCMS m/z=297.4[MH]<sup>+</sup>

[0493] 制备22: 5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

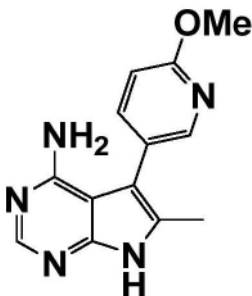
[0494]



[0495] 按照制备190中所述的程序类似的程序由5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备26,20g,53.77mmol)得到标题化合物,为白色固体(11g,84.5%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):3.87(s,3H),5.91(br s,2H),7.07(m,1H),7.20(s,1H),7.63(m,1H),8.08(s,1H),8.16(m,1H),11.79(s,1H).LCMS m/z=242.0[MH]<sup>+</sup>

[0496] 制备23:5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0497]



[0498] 将5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备28,0.8g,2.1mmol)的25%TFA的DCM溶液(30mL)在室温下搅拌过夜。浓缩混合物并加入过量的NaHCO<sub>3</sub>溶液。将混合物用DCM萃取,并将合并的有机物用盐水洗涤,干燥并蒸发至干。用TBME洗涤残余物,得到标题化合物(0.45g,83.9%),为灰色固体。LCMS m/z=256.2[MH]<sup>+</sup>

[0499] 制备24:5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

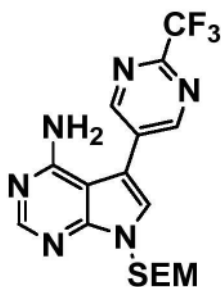
[0500]



[0501] 将TFA(2.4mL,30.7mmol)在0℃下加入搅拌的5-(4-氯苯基)-6-甲基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备29,400mg,1.023mmol)的DCM(10.0mL)溶液,并在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下蒸发至干,将残余物溶于甲醇(3mL)中并用NH<sub>4</sub>OH(6mL)处理,且将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物真空蒸发至干,得到标题化合物,为棕色固体(200mg,75%)。LCMS m/z=259.0[MH]<sup>+</sup>

[0502] 制备25:5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

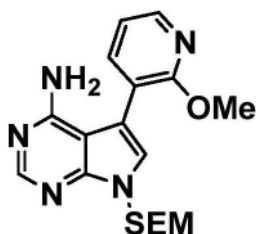
[0503]



[0504] 在室温下在 $N_2$ 下向5-碘-7-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备33,43g,110mmol)、2-(三氟甲基)嘧啶-5-基硼酸(36.2g,132mmol)的1,4-二噁烷(220mL)溶液加入 $K_2CO_3$ (30g,217mmol)的 $H_2O$ (40mL)溶液 and  $PdCl_2(dppf)$ (8.1g,11.1mmol),并将反应在 $100^\circ C$ 下搅拌4小时。过滤冷却的反应物,减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用石油醚:EtOAc(50:50),得到标题化合物(38g,84%),为黄色固体。 $^1H$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):0.00(s,9H),0.93(t,2H),3.64(t,2H),5.64(s,2H),6.73(br s,2H),7.88(s,1H),8.31(s,1H),9.13(s,2H).LCMS  $m/z=411.1[MH]^+$

[0505] 制备26:5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

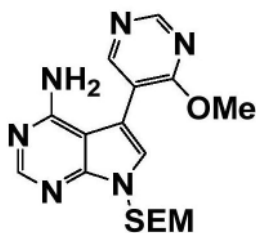
[0506]



[0507] 向搅拌的5-碘-7-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备33,25g,64.05mmol)在EtOH:水(4:1,750mL)中的溶液中加入2-甲氧基吡啶-3-基硼酸(14.69g,96.08mmol),然后加入 $Na_2CO_3$ (27.15g,256.21mmol),并将混合物用Ar脱气15分钟。加入 $Pd(PPh_3)_4$ (7.39g,6.4mmol)并将反应物在 $100^\circ C$ 下加热3小时。将冷却的混合物用水稀释,并将溶液用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物干燥( $Na_2SO_4$ )并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,得到标题化合物(40g,79%,用于复合批次),为白色固体。 $^1H$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):-0.08(s,9H),0.84(t,2H),3.56(t,2H),3.87(s,3H),5.52(s,2H),6.06(br s,2H),7.10(m,1H),7.39(s,1H),7.55-7.64(m,2H),8.15(s,1H).LCMS  $m/z=372.4[MH]^+$

[0508] 制备27:5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

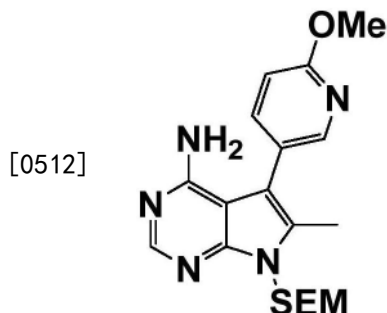
[0509]



[0510] 向搅拌的5-碘-7-{{2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基}甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备33,35g,89.68mmol)的EtOH:水(1.4L,4:1)溶液中加入4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四

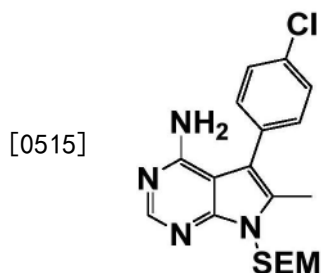
甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)嘧啶(25.4g,107.61mmol),然后加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (28.51g,269.0mmol),并将反应混合物用Ar脱气15分钟。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10.36g,8.97mmol),并将反应物在100℃下搅拌5小时。将冷却的混合物用水稀释并用DCM萃取。将合并的有机萃取物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用丙酮-DCM(30:70)洗脱,得到标题化合物,为灰白色固体(17.81g,53.4%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):0.07(s,9H),0.84(t,2H),3.58(t,2H),3.94(s,3H),5.52(s,2H),6.34(br s,2H),7.46(s,1H),8.15(s,1H),8.40(s,1H),8.77(s,1H).LCMS  $m/z=373.0[\text{MH}]^+$

[0511] 制备28:5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0513] 向5-碘-6-甲基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺的溶液(制备34,1.5g,3.7mmol)的二噁烷(60mL)溶液中加入6-甲氧基吡啶-3-基硼酸(0.85g,5.6mmol)、 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(15mL)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.21g,0.185mmol),并在100℃下在 $\text{N}_2$ 中将反应物搅拌过夜。将冷却的反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥并蒸发至干。残余物通过硅胶柱色谱(石油醚:EtOAc=3:1)纯化,得到标题化合物,为黄色固体(0.8g,56.1%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ):0.00(s,9H),0.98(t,2H),2.42(s,3H),3.64(t,2H),4.05(s,3H),5.68(s,2H),6.92(d,1H),7.45-7.75(m,3H),8.26(s,1H),8.33(s,1H).LCMS  $m/z=256.2[\text{MH}]^+$

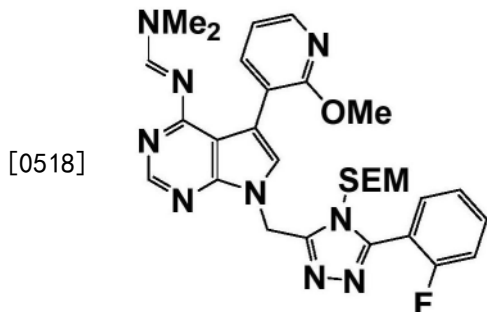
[0514] 制备29:5-(4-氯苯基)-6-甲基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0516] 向5-碘-6-甲基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备34,800mg,1.97)、4-氯苯基硼酸(433.2mg,2.77mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (838.8mg,7.92mmol)的在EtOH-水(4:1,20mL)中在 $\text{N}_2$ 下的脱气溶液加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (71.5mg,0.062mmol)并将反应物用Ar脱气15分钟。将反应在90℃下加热5小时,通过Celite®塞过滤并用EtOAc(2×30mL)洗涤。将合并的滤液用水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱法(20-25%EtOAc的己烷溶液)纯化残余物,得到标题化合物,为浅黄色固体(400mg,51.98%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):-0.09(s,9H),0.84(t,2H),2.31(s,3H),3.52

(t, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.80 (br s, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.13 (s, 1H). LCMS  $m/z = 389.0$  [MH]<sup>+</sup>

[0517] 制备30: N'-(7-((5-(2-氟苯基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



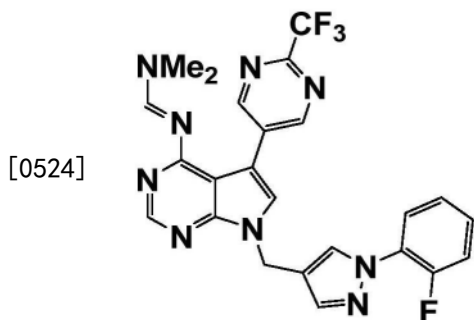
[0519] 向搅拌的N'-(5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒的溶液(制备21, 100mg, 0.337mmol)的DMF溶液加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (220.02mg, 0.675mmol), 然后加入3-(氯甲基)-5-(2-氟苯基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑(制备121, 172.6mg, 0.506mmol, 异构体混合物), 并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用冰水稀释, 并用EtOAc (30mL × 2) 萃取。将合并的萃取物用水、盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物, 为粘稠的黄色固体(160mg, 78%, 两种异构体的混合物)。异构体混合物无需进一步纯化即可使用。LCMS  $m/z = 602$  [MH]<sup>+</sup>

[0520] 制备31: N'-(5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-((5-苯基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



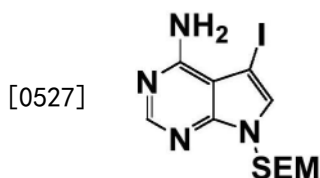
[0522] 使用3-(氯甲基)-5-苯基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑(制备122, 163.5mg, 0.506mmol)和N'-(5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备21, 100mg, 0.337mmol)以与制备30类似的方式制备标题化合物(140mg, 71%), 其为异构体混合物。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): -0.09 (s, 6H), 0.79 (t, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.05 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H). LCMS  $m/z = 584.2$  [MH]<sup>+</sup>

[0523] 制备32: N'-(7-((1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



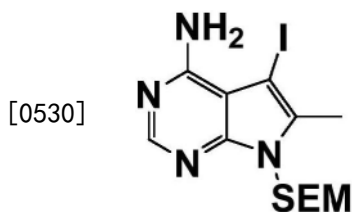
[0525] 在90℃下将7-((1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例57,160mg,0.352mmol)的混合物在DMF-DMA(8mL)中搅拌0.5小时。浓缩混合物,得到粗产物,将其通过二氧化硅柱上的combi-flash纯化,用MeOH的DCM溶液(0%-5%)洗脱,得到标题化合物,为橙色固体(110mg,61%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):-0.09(s,9H),0.84(t,2H),2.31(s,3H),3.52(t,2H),5.58(s,2H),5.80(br s,2H),7.36(d,2H),7.54(d,2H),8.13(s,1H)。LCMS m/z=510.1[MH]<sup>+</sup>

[0526] 制备33:5-碘-7-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



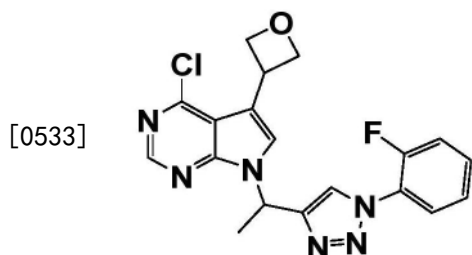
[0528] 向搅拌的4-氯-5-碘-7-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备72,40g,97.8mmol)的二噁烷:MeOH(110mL,5:1)溶液中加入NH<sub>4</sub>OH<sub>(aq)</sub>(570mL)并将所得悬浮液在高压釜中在70℃下搅拌2小时,然后在90℃下搅拌16小时。将冷却的反应混合物用DCM稀释,分离各层,有机层用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将粗产物用乙醚研磨并减压干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(32g,83.84%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):0.09(s,9H),0.82(t,2H),3.48(t,2H),5.44(s,2H),6.66(br s,2H),7.56(s,1H),8.12(s,1H)。LCMS m/z=391.0[MH]<sup>+</sup>

[0529] 制备34:5-碘-6-甲基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



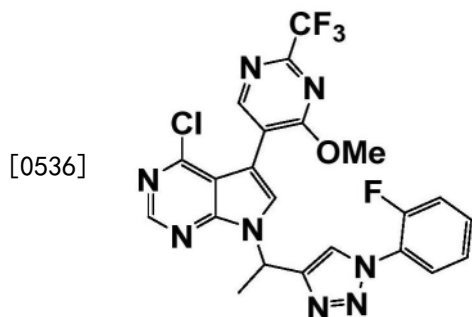
[0531] 将NH<sub>4</sub>OH加入到搅拌的4-氯-5-碘-6-甲基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备73,1g,2.36mmol)的二噁烷(25.0mL)溶液中(75mL),并且加热至120℃,保持16小时。将反应物真空蒸发至干,用EtOAc(3×25mL)萃取,用水、盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并蒸发至干。通过柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物,为灰白色固体(400mg,42.11%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):-0.10(s,9H),0.82(t,2H),2.38(s,3H),3.45(t,2H),5.54(s,2H),6.58(br s,2H),8.09(s,1H)。LCMS m/z=405.2[MH]<sup>+</sup>

[0532] 制备35:4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(氧杂环丁烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



[0534] 将(4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)硼酸(制备61,340mg,0.88mmol)、粉末状NiI(40mg,0.12mmol)和反式-2-氨基环己醇(20mg,0.12mmol)悬浮于无水iPrOH(1.25mL)和DMSO(1.75mL)中。加入NaHMDS(1M的THF溶液,0.97mL,0.97mmol),将悬浮液在N<sub>2</sub>下脱气,加入碘-氧杂环丁烷(70μL,0.79mmol)的无水iPrOH(0.5mL)溶液,并将反应物在微波辐射下在80℃加热30分钟。将混合物在水和EtOAc之间分配,分离各层,用EtOAc萃取水层,将合并的有机物干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗制黄色油状物,用EtOAc:庚烷(50:50至100:0)洗脱,得到标题化合物,为黄色油状物(77.4mg,14%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):1.98(d,3H),4.50-4.60(m,3H),5.04(m,2H),6.38(q,1H),7.45(m,1H),7.54-7.62(m,2H),7.73(m,1H),8.17(s,1H),8.70(s,2H)。LCMS m/z=399.0[MH]<sup>+</sup>

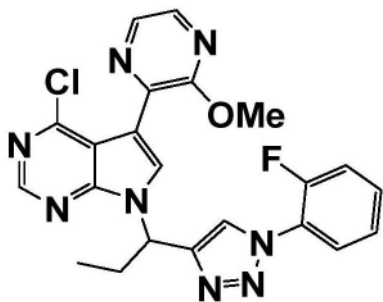
[0535] 制备36:4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



[0537] 将(4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)硼酸(制备61,35mg,0.074mmol)、5-溴-4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶(制备141,19mg,0.074mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(32mg,0.3mmol)在EtOH(4.5mL)和H<sub>2</sub>O(0.5mL)中的悬浮液用N<sub>2</sub>脱气。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(8mg)并将反应物在约90℃下搅拌2小时。在N<sub>2</sub>气流下鼓吹溶剂,将残余物在水和EtOAc之间分配,分离各层,并用EtOAc萃取水层。将合并的有机萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,真空浓缩,得到定量收率的标题化合物。产物无需进一步纯化即可使用。LCMS m/z=519.0[MH]<sup>+</sup>

[0538] 制备37:4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

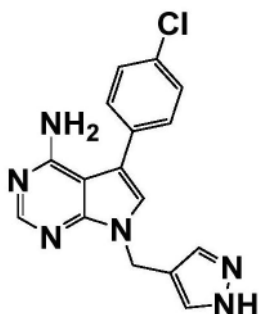
[0539]



[0540] 将4-氯-7-(1-(1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基)-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备63,827mg,1.71mmol)、2-氯-3-甲氧基吡嗪(521mg,3.61mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (726mg,6.85mmol)在EtOH(9mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (1.5mL)中的悬浮液在 $\text{N}_2$ 下脱气。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (198mg,0.17mmol)并将反应物在90℃下搅拌。将冷却的反应物在水和EtOAc之间分配,分离各层,水相用EtOAc萃取。将合并的有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并浓缩,得到黄色油状物。将其通过硅胶柱色谱纯化,用EtOAc:DCM(40:60至100:0)洗脱,得到标题化合物,为灰白色泡沫(370mg,46.6%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):0.86(t,3H),2.48(m,2H),3.90(s,3H),6.25(m,1H),7.45(m,1H),7.52-7.62(m,2H),7.84(m,1H),8.22-8.30(m,3H),8.78(s,1H),8.82(d,1H)。LCMS  $m/z=465.1[\text{MH}]^+$

[0541] 制备38:5-(4-氯苯基)-7-(1H-吡唑-4-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

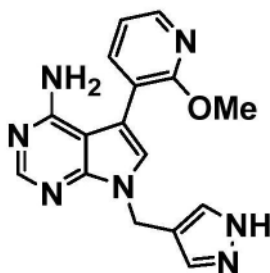
[0542]



[0543] 向5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备80,5.43g,22.2mmol)的DMF(120mL)溶液中加入 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (14.5g,44.4mmol)和4-(氯甲基)-1H-吡唑盐酸盐(5.1g,33.3mmol),并将反应物在60℃下加热12小时。将冷却的混合物用水稀释,用EtOAc萃取,将有机相用盐水洗涤并干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用DCM:MeOH(15:1)洗脱,得到标题化合物,为白色固体(1.1g,15%收率)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):5.24(s,2H),6.17(br s,2H),7.40-7.76(m,7H),8.19(s,1H),12.81(s,1H)。LCMS  $m/z=325.2[\text{MH}]^+$

[0544] 制备39:5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-(1H-吡唑-4-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

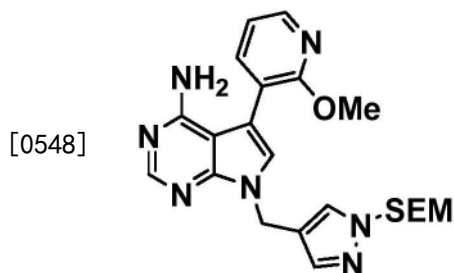
[0545]



[0546] 在0℃下向搅拌的5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧

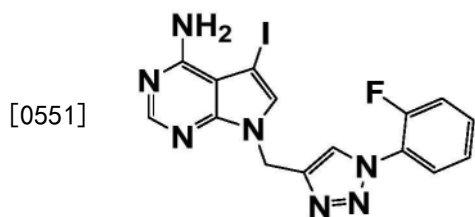
基) 甲基) -1H-吡唑-4-基) 甲基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备40, 22g, 48.78mmol) 的 DCM (300mL) 溶液中加入TFA (37.35mL, 487.8mmol) 并将反应物在室温下搅拌16小时。浓缩反应混合物并用冷水稀释。加入氨水并将溶液在室温下搅拌24小时。过滤所得混合物, 用水洗涤固体, 然后用乙醚洗涤并真空干燥。将固体悬浮在DCM/MeOH中, 并通过穿过中性氧化铝床纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (10g, 67.7%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.85 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 5.98 (br s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.43-7.77 (m, 3H), 8.16 (s, 2H), 12.76 (s, 1H)。LCMS m/z=323 [MH]<sup>+</sup>

[0547] 制备40: 5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



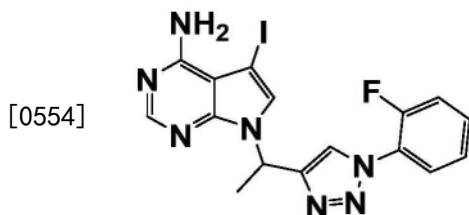
[0549] 向搅拌的5-碘-7-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备74, 35g, 74.4mmol) 的在EtOH:水 (4:1, 875mL) 中的溶液中加入2-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (17.07g, 111.61mmol), 然后加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31.54g, 297.62mmol), 并将该混合物与Ar脱气15分钟。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (8.59g, 7.44mmol) 并将反应物在100℃下加热3小时。将冷却的反应混合物用水稀释, 将溶液用EtOAc萃取, 将合并的有机萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物, 得到标题化合物 (22g, 65.5%), 为灰白色固体。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): -0.12 (s, 9H), 0.78 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.00 (br s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (s, 2H)。LCMS m/z=452.0 [MH]<sup>+</sup>

[0550] 制备41: 7-[[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



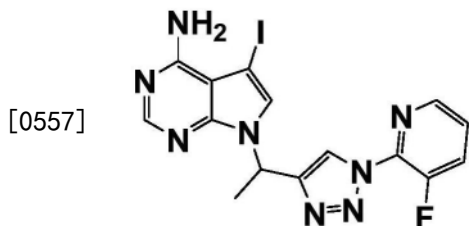
[0552] 将5-碘-7-(丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备85, 60g, 0.201mol)、CuI (21.08g, 0.11mol), DIPEA (347.4mL, 2.01mol) 和1-叠氨基-2-氟苯 (56.92g, 0.362mol) 在甲苯 (1.9L) 和t-BuOH (480mL) 中的混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用己烷 (500mL) 稀释, 并将混合物在减压下过滤。将得到的固体悬浮在饱和的甲醇NH<sub>3</sub>:DCM (1:5, 2L) 中, 并通过Celite®过滤, 用饱和的甲醇NH<sub>3</sub>:DCM (1:5, 5×500mL) 洗涤。将滤液减压浓缩, 将残余物用乙醚 (200mL) 研磨, 过滤并干燥, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (40g, 45.9%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 5.50 (s, 2H), 6.64 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.57 (s, 1H)。LCMS m/z=436.0 [MH]<sup>+</sup>

[0553] 制备42: 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



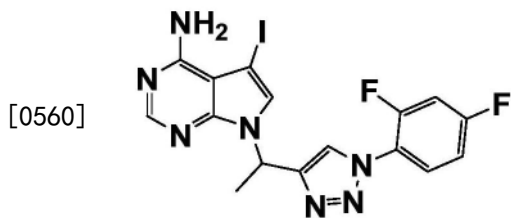
[0555] 在室温下向搅拌的7-(丁-3-炔-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备86, 19g, 60.88mmol)的甲苯溶液(37.5mL)中加入t-BuOH(12.5mL)、CuI(5.80g, 30.44mmol)和DIPEA(99.75mL, 547.88mmol)。将混合物冷却至0℃, 加入1-叠氨基-2-氟-苯(14.39g, 103.49mmol)并将反应在室温下搅拌16小时。过滤混合物, 将得到的固体悬浮在热的THF中, 过滤混合物, 得到粗物质。将该物质用Et<sub>2</sub>O洗涤并真空干燥, 得到标题化合物, 为棕色固体(22.2g, 81.17%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.87(d, 3H), 6.21-6.26(m, 1H), 6.62-6.76(br s, 2H), 7.43(m, 1H), 7.54-7.63(m, 3H), 7.80-7.84(m, 1H), 8.17-8.29(m, 1H), 8.64(s, 1H)。LCMS m/z=450.0[MH]<sup>+</sup>

[0556] 制备43: 7-{1-[1-(3-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0558] 在0℃下在N<sub>2</sub>下向搅拌的7-(丁-3-炔-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备86, 700mg, 2.24mmol)在甲苯:tBuOH(3:1)(70mL)的混合物中的溶液中连续加入2-叠氨基-3-氟吡啶(制备144, 624.16mg, 4.49mmol)、DIPEA(4.02mL, 22.44mmol)和CuI(235mg, 1.23mmol), 并将反应在室温下搅拌24小时。将混合物用EtOAc稀释, 用水洗涤, 然后用盐水洗涤。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物, 用MeOH:DCM(4:96)洗脱, 得到标题化合物, 为灰白色固体(250mg, 24.75%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.88(d, 3H), 6.22-6.27(m, 1H), 6.63(br s, 2H), 7.60(s, 1H), 7.69-7.73(m, 1H), 8.13-8.17(m, 2H), 8.48(m, 1H), 8.72(s, 1H)。LCMS m/z=450.8[MH]<sup>+</sup>

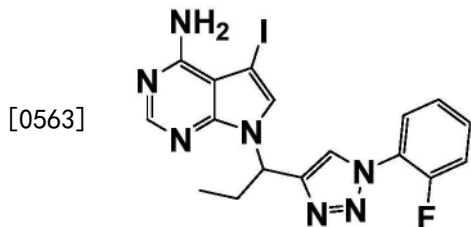
[0559] 制备44: 7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0561] 按照与制备43中所述的程序类似的程序, 由7-(丁-3-炔-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备86)和1-叠氨基-2,4-二氟苯得到标题化合物, 为白色固体(2.7g,

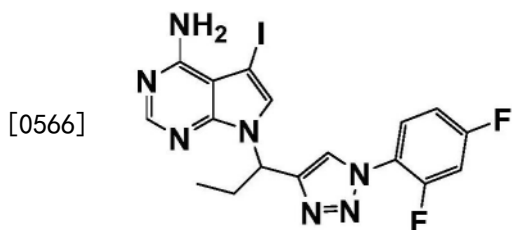
72%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.89 (d, 3H), 6.24 (m, 1H), 6.70-6.90 (br s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.64 (s, 1H). LCMS m/z = 468.0 [MH]<sup>+</sup>

[0562] 制备45: 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0564] 在0℃下,将DIPEA (15mL, 82.8mmol) 和CuI (876mg, 4.6mmol) 加入到5-碘-7-(戊-1-炔-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备87, 3g, 9.2mmol) 在甲苯:t-BuOH (100mL, 4:1) 中的溶液中, 然后加入1-叠氮基-2-氟苯 (2.2g, 16.06mmol) 并在室温下搅拌反应物16小时。过滤混合物, 用乙醚:己烷 (1:4) 洗涤, 减压蒸发滤液, 得到标题化合物, 为浅棕色固体 (3g, 96.15%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.80 (t, 3H), 2.32 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 6.64 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.55-7.67 (m, 4H), 7.85 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H). LCMS m/z = 463.9 [MH]<sup>+</sup>

[0565] 制备46: 7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

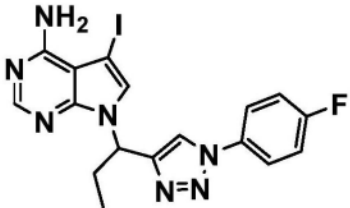
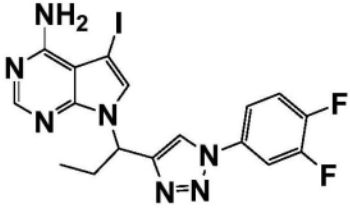
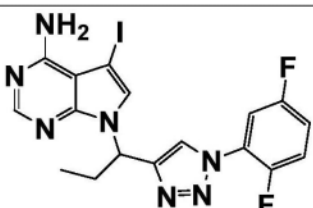
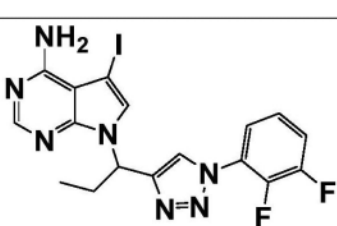


[0567] 向5-碘-7-(戊-1-炔-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备87, 70g, 214.85mmol) 的甲苯溶液(100ml) 中加入1-叠氮基-2,4-二氟苯 (50g, 322.25mmol), 并在N<sub>2</sub> 下加入CuI (24.55g, 128.9mmol)、DIPEA (177.5ml, 1.07mol) 和t-BuOH (750ml), 且将反应混合物在室温下搅拌16小时。过滤混合物, 真空浓缩, 残余物经快速色谱纯化(用DCM:MeOH = 20:1洗脱), 得到标题化合物, 为白色固体 (70g, 67.8%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.79 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.67 (d, 1H). LCMS m/z = 482.0 [MH]<sup>+</sup>

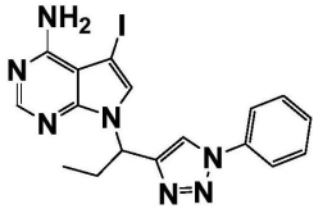
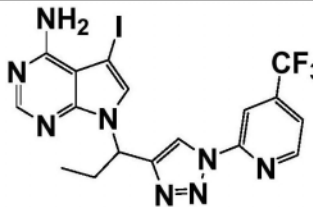
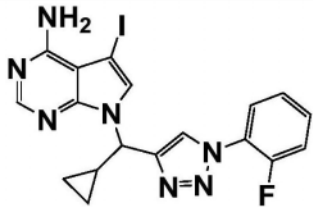
[0568] 制备47至53

[0569] 按照制备46中描述的程序, 由5-碘-7-(戊-1-炔-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备87) 和适当的市售叠氮化物制备以下化合物。

[0570]

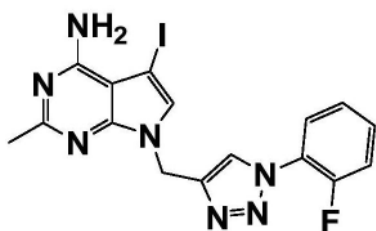
制备编号	结构/名称	分析数据
47	 <p>7-{1-[1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺</p>	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.78 (t, 3H), 2.25-2.33 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 6.64 (br s, 2H), 7.42-7.58 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.88 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463.9 [MH] <sup>+</sup>
48	 <p>7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺</p>	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.79 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 5.97 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.08-8.14 (m, 2H), 8.90 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 482.0 [MH] <sup>+</sup>
49	 <p>7-{1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺</p>	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.79 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 482.1 [MH] <sup>+</sup>
50		<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.79 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 6.02 (m, 1H), 6.68 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.63-7.71 (m, 3H),

[0571]

	7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	8.18 (s, 1H), 8.74 (s, 1H). LCMS $m/z$ = 482.1 $[MH]^+$
51	 5-碘-7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	LCMS $m/z$ = 446.1 $[MH]^+$
52	 5-碘-7-(1-{1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	$^1H$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 0.81 (t, 3H), 2.34 (m, 2H), 6.03 (m, 1H), 6.63 (br s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.03 (s, 1H). LCMS $m/z$ = 514.8 $[MH]^+$
53	 7-{环丙基[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	$^1H$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 0.38 (m, 1H), 0.53-0.60 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 5.35 (d, 1H), 6.03 (m, 1H), 6.64 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.73 (s, 1H). LCMS $m/z$ = 475.8 $[MH]^+$

[0572] 制备54: 7-((1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-碘-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

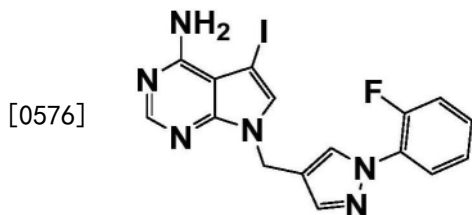
[0573]



[0574] 在0℃下,向5-碘-2-甲基-7-丙-2-炔基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(制备89,

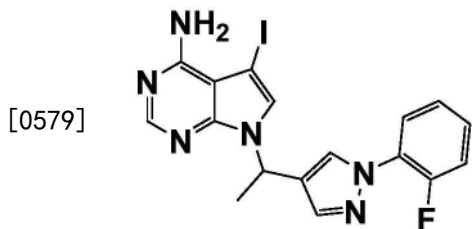
3.8g, 12.18mmol) 在甲苯:t-BuOH (60mL, 4:1) 中的溶液中加入DIPEA (16.84mL, 97.45mmol)、碘化铜 (1.16g, 6.09mmol) 和1-叠氮基-2-氟苯 (制备145, 2.87g, 20.71mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应物真空蒸发至干, 加入水, 然后加入氢氧化铵溶液, 将所得混合物搅拌30分钟并过滤 (重复该过程直至滤液无色)。将固体用5%EtOAc的己烷溶液洗涤并干燥。通过柱色谱 (0.5%MeOH的DCM溶液) 纯化残余物, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (3.35g, 61.4%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.56 (s, 3H), 5.51 (s, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.25-7.44 (m, 3H), 7.93 (t, 1H), 8.08 (d, 1H)。LCMS m/z=450.0[MH]<sup>+</sup>

[0575] 制备55: 7-((1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



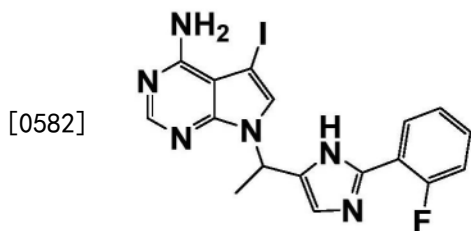
[0577] 在100℃下将4-氯-7-((1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (制备67, 20g, 44.2mmol) 和NH<sub>4</sub>OH (100mL) 的混合物的1,4-二噁烷 (50mL) 溶液在高压釜中搅拌8小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤除去固体, 用水洗涤, 得到标题化合物, 为白色固体 (17g, 89%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 5.27 (s, 2H), 6.63 (br s, 2H), 7.31-7.48 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.25 (d, 1H)。LCMS m/z=434.9[MH]<sup>+</sup>

[0578] 制备56: 7-(1-(1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



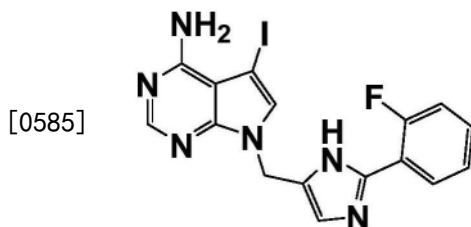
[0580] 在密封管中, 在100℃下, 将4-氯-7-(1-(1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (制备69, 0.5g, 1.07mmol) 的在二噁烷 (10mL) 和NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (30mL) 中的溶液搅拌18小时。将反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 收集有机层, 用盐水洗涤, 干燥并真空蒸发, 得到标题化合物 (360mg, 75%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.81 (d, 3H), 6.04 (q, 1H), 6.50-6.75 (br s, 2H), 7.30-7.48 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)。LCMS m/z=449.1[MH]<sup>+</sup>

[0581] 制备57: 7-(1-(2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)乙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



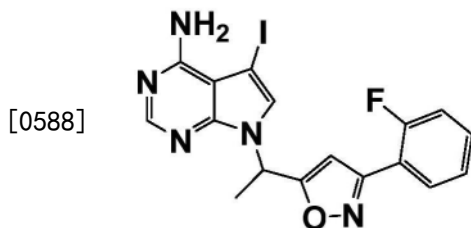
[0583] 以下反应平行进行4次。在密封管中向搅拌的4-氯-7-(1-(2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)乙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备70, 2g, 4.277mmol)的1,4-二噁烷(35mL)溶液加入NH<sub>3</sub>水溶液(75mL), 并将所得悬浮液加热至130℃保持16小时。将反应物真空蒸发至干, 将残余物溶于H<sub>2</sub>O中, 并用EtOAc萃取。将合并的有机物用水、盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并减压浓缩, 得到标题化合物的不纯样品, 为棕色固体(2.02g)。将所有四个反应的产物合并, 并通过快速色谱法纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体(4.8g, 62.6%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.749d, 3H), 5.98(q, 1H), 6.59(br s, 2H), 7.20-7.43(m, 5H), 7.94(t, 1H), 8.13(s, 1H), 12.19(s, 1H)。LCMS m/z=449[MH]<sup>+</sup>

[0584] 制备58: 7-(1-(2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0586] 将NH<sub>4</sub>OH(75.0mL)加入到搅拌的4-氯-7-[2-(2-氟-苯基)-3H-咪唑-4-基甲基]-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备68, 8g, 17.63mmol)的二噁烷(25.0mL)溶液中并将反应物在120℃下加热16小时。将反应混合物真空蒸发至干, 残余物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机物用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物, 为灰白色固体(4g, 52%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.14(s, 2H), 6.60(br s, 2H), 7.15(s, 1H), 7.26-7.35(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.50(s, 1H), 7.94(t, 1H), 8.14(s, 1H)。LCMS m/z=435[MH]<sup>+</sup>

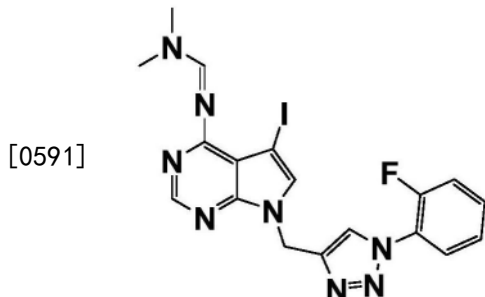
[0587] 制备59: 7-(1-(3-(2-氟苯基)异噁唑-5-基)乙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0589] 在0℃下向搅拌的7-(丁-3-炔-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备85, 15g, 48.06mmol)和2-氟-N-羟基苯甲亚胺酰氯(制备130, 12.51g, 72.09mmol)的甲苯(600mL)溶液中加入Et<sub>3</sub>N(11.32mL, 81.70mmol)。将反应物在60℃下搅拌16小时。过滤除去固体, 将滤液蒸发至干, 残余物用硅胶柱色谱纯化, 用50%EtOAc:己烷洗脱, 得到标题化合

物,为灰白色固体(11g,51%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):1.90(d,3H),6.24(q,1H),6.69(br s,2H),6.89(s,1H),7.33-7.42(m,2H),7.55(m,1H),7.66(s,1H),7.86(t,1H),8.13(s,1H).LCMS m/z=450[MH]<sup>+</sup>

[0590] 制备60:N'-((1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒



[0592] 将7-((1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备41,1.0g,2.99mmol)的DMF-DMA(15mL)溶液在80℃下搅拌过夜。将反应混合物真空蒸发至干,得到标题化合物(1.1g,98%),为黄色固体。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):3.20(s,3H),3.25(s,3H),5.58(s,2H),7.43(m,1H),7.54-7.62(m,3H),7.83(m,1H),8.36(s,1H),8.59(s,1H),8.87(s,1H).LCMS m/z=491[MH]<sup>+</sup>

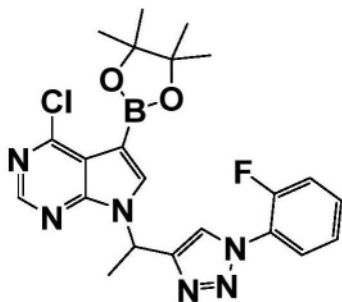
[0593] 制备61:(4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)硼酸



[0595] 将高碘酸钠(2.24g,10.5mmol)加入到4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备62,2.46g,5.25mmol)在THF(30mL)和水(40mL)中的溶液中,并将反应物在室温下搅拌18小时。使用1N HCl将混合物酸化至pH2,然后倒入水中并用DCM(3x)萃取。将合并的有机物干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用MeOH:EtOAc(0:100至5:95)洗脱,得到标题化合物,为灰白色泡沫(741mg,36.6%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):1.98(d,3H),4.08(br s,1H),6.38(m,1H),6.73(d,1H),7.43(m,1H),7.54-7.65(m,2H),7.82(m,1H),7.92(s,1H),8.67(s,1H).LCMS m/z=386.9[MH]<sup>+</sup>

[0596] 制备62:4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

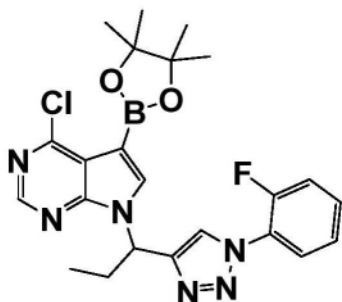
[0597]



[0598] 将4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷的THF溶液(9.2mL,1M,9.2mmol)加入到4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备65,3.44g,7.3mmol),Et<sub>3</sub>N(1.3mL,9.2mmol),Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(400mg,0.37mmol)和XPhos(361mg,0.73mmol)在二噁烷(37mL)中的悬浮液,并且将反应物在75℃下搅拌18小时。将冷却的反应物用EtOAc稀释,通过Celite®过滤,并将滤液减压蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗制深橙色油状物,用EtOAc:庚烷(20:80至80:20)洗脱,得到标题化合物,为黄色泡沫(2.46g,72%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):1.26(s,3H),1.29(s,1H),1.39(2xs,6H),2.10(d,3H),6.43(m,1H),7.26-7.37(m,2H),7.45(m,1H),7.92-8.01(m,3H),8.76(s,1H).LCMS m/z=469.1[MH]<sup>+</sup>

[0599] 制备63:4-氯-7-(1-(1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-5-(4,4,5,5-四甲基)-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

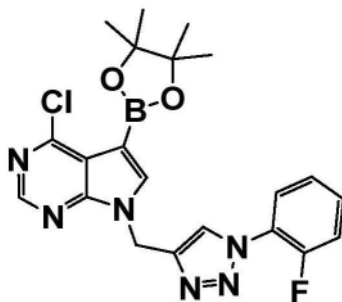
[0600]



[0601] 按照制备62中所述的程序类似的程序,由4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备66)得到标题化合物(827mg,69%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):0.86(t,3H),1.32(s,12H),2.48(m,2H),6.15(m,1H),7.45(m,1H),7.52-7.62(m,2H),7.84(m,1H),8.15(s,1H),8.70(s,1H),8.82(d,1H).LCMS m/z=483.1[MH]<sup>+</sup>

[0602] 制备64:4-氯-7-[1-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-5-(4,4,5,5-四甲基)-1,3,2-二氧硼戊-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

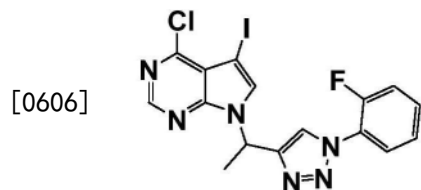
[0603]



[0604] 向搅拌的4-氯-7-[1-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基甲基]-5-碘-7H-吡咯并

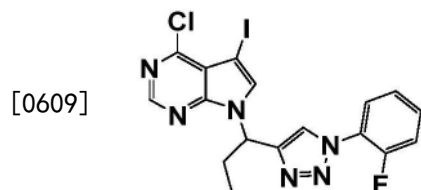
[2,3-d]嘧啶(制备95, 2.5g, 5.507mmol)在脱气的二噁烷(50mL)中的溶液中加入X-Phos(449mg, 0.551mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (226mg, 0.275mmol)和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷(22.03mL, 22.03mmol, 1M的THF溶液),将混合物在室温下搅拌10分钟。加入 $\text{Et}_3\text{N}$ (3.07mL, 22.026mmol)并在75℃下搅拌2小时。将反应混合物通过**Celite®**过滤并真空蒸发至干。通过快速柱色谱(100%DCM)纯化残余物,得到标题化合物,为浅黄色固体(2.2g, 88%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.35(s, 12H), 5.65(s, 2H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.87-7.90(m, 2H), 8.07(d, 1H), 8.66(s, 1H)。LCMS  $m/z=455.0[\text{MH}]^+$

[0605] 制备65: 4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



[0607] 将7-(丁-3-炔-2-基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备91, 3.0g, 9.0mmol)在 $\text{N}_2$ 下悬浮于甲苯(40mL)和 $t\text{BuOH}$ (10mL)中,加入1-叠氨基-2-氟苯(1.96g, 13.6mmol)、 $\text{CuI}$ (0.95mg, 5.0mmol)和Hünig碱(16mL, 90mmol),并将反应物在室温下搅拌18小时。将反应物在 $\text{EtOAc}$ 和水之间分配,将混合物通过**Celite®**过滤并分层。将水相用 $\text{EtOAc}$ 萃取,将合并的有机萃取物干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤,并真空浓缩。将浅棕色固体用 $\text{Et}_2\text{O}$ 研磨以除去残留的叠氮化物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用 $\text{EtOAc}:\text{DCM}$ (0:100至10:90)洗脱,得到标题化合物,为浅黄色固体(3.44g, 81.7%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.98(d, 3H), 6.35(q, 1H), 7.45(m, 1H), 7.54-7.61(m, 2H), 7.84(m, 1H), 8.18(s, 1H), 8.70(m, 2H)。LCMS  $m/z=469.1[\text{MH}]^+$

[0608] 制备66: 4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



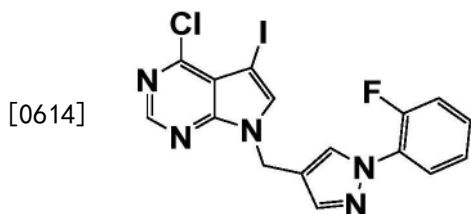
[0610] 步骤1: 将2-氟苯基叠氮化物(2.26g, 16.5mmol)、碘化铜(1.25g, 6.5mmol)和Hünig碱(10当量, 118mmol, 21mL)在 $\text{N}_2$ 下加入到1-戊炔-3-醇(1g, 12mmol)在甲苯(40mL)和 $t\text{BuOH}$ (10mL)中的溶液中。将该悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应物真空浓缩,并在 $\text{EtOAc}$ 和15% $\text{NH}_4\text{OH}$ 之间分配。水层用 $\text{EtOAc}$ (2×)萃取,合并的有机物用15% $\text{NH}_4\text{OH}$ (2×)剧烈摇动直至溶液基本上无色。将有机物干燥( $\text{MgSO}_4$ )并真空蒸发至干。使用Biotage 50g快速柱纯化残余物,用50-80-100% $\text{EtOAc}$ /庚烷梯度洗脱,得到1-(1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙烷-1-醇(2.29g, 86.3%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.05(t, 3H), 1.90-2.20(m, 3H), 4.95(m, 1H), 7.30-7.50(m, 2H), 8.00(m, 2H), 8.10(s, 1H)。LCMS  $m/z=222.2[\text{MH}]^+$

[0611] 步骤2: 将1-(1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(步骤1, 1g, 4.5mmol)溶于DCM(24mL)中。缓慢加入 $\text{SOCl}_2$ (5.0mL, 67.8mmol)并将反应物在室温下搅拌2.5小时。将

反应混合物真空蒸发至干,得到的棕色油状物与甲苯共沸几次,以除去最后痕量的 $\text{SOCl}_2$ ,得到4-(1-氯丙基)-1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑(1.1g,100%),其不经进一步纯化而使用。LCMS  $m/z=242.1[\text{MH}]^+$

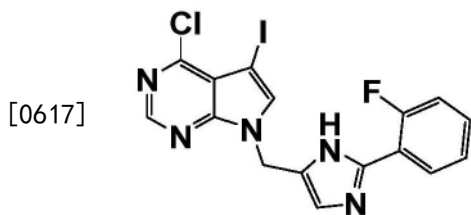
[0612] 步骤3:将4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备71,898mg,3.21mmol)溶于DMF(20mL)中,加入 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.09g,6.43mmol),并且在室温下搅拌反应物30分钟,然后在冰/水浴中冷却。逐滴加入4-(1-氯丙基)-1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑(步骤2,1.54g,6.43mmol)的DMF(7mL)溶液,使反应物温热至室温,然后在50℃下搅拌24小时。将混合物在水和EtOAc之间分配,分离各层。减压蒸发有机层,残留的油状物用硅胶柱色谱纯化,用EtOAc:庚烷(10:90至50:50)洗脱,得到标题化合物(1.24g,44%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ):0.95(t,3H),2.42-2.60(m,2H),6.15(m,1H),7.24-7.39(m,2H),7.45(m,1H),7.82(s,1H),7.94(m,1H),8.10(s,1H),8.64(s,1H)。LCMS  $m/z=483.0[\text{MH}]^+$

[0613] 制备67:4-氯-7-((1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



[0615] 向4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备71,20g,71.7mmol)在DMF(200mL)中的混合物中加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (49.5g,358.5mmol)并将混合物在室温下搅拌10分钟,然后加入4-(氯甲基)-1-(2-氟苯基)-1H-吡唑(制备98,20g,95.2mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌6小时,过滤并减压浓缩,得到粗产物,将其用EtOAc和水洗涤,得到标题化合物(20g,62.5%),为黄色固体。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ):5.41(s,2H),7.20-7.32(m,3H),7.42(s,1H),7.72(s,1H),7.84-7.87(m,1H),8.05(d,1H),8.68(s,1H)。LCMS  $m/z=453.9[\text{MH}]^+$

[0616] 制备68:4-氯-7-((2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)甲基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

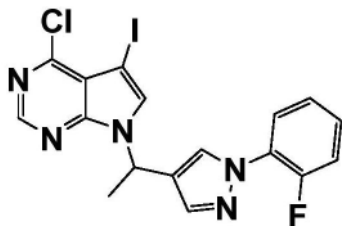


[0618] 在0℃下,将碳酸铯(42.43g,130.55mmol)加入到搅拌的5-氯甲基-2-(2-氟-苯基)-1H-咪唑(制备108,11g,52.22mmol)的DMF(100mL)溶液中,然后在相同温度下,加入4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备71,14.6g,52.22mmol)的DMF(50mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用EtOAc稀释。将合并的有机物用 $\text{H}_2\text{O}$ 、盐水洗涤,并干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),且真空蒸发至干。将残留物通过硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物,为黄色固体(8g,33.77%)。  $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{MeOD}-d_4$ ):5.48(s,2H),7.20-7.26(m,3H),7.41(m,1H),7.79(s,1H),7.92(t,1H),8.60(s,1H)。LCMS  $m/z=453.8[\text{MH}]^+$

[0619] 制备69:4-氯-7-(1-(1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-

d] 嘧啶

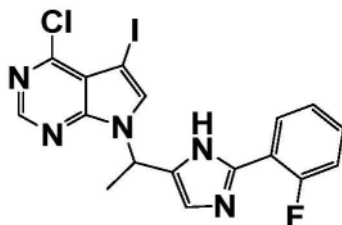
[0620]



[0621] 向4-(1-氯乙基)-1-(2-氟苯基)-1H-吡唑(W02013/071232化合物32, 2.17g, 9.7mmol)的DMF(50mL)溶液中加入4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备71, 2.46g, 8.8mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (14.3g, 44.0mmol), 并将反应物在60℃下搅拌18小时。冷却后, 加入水, 混合物用EtOAc(60mL×2)萃取。收集有机萃取物, 用盐水洗涤, 干燥并蒸发, 得到残余物, 将其通过硅胶柱色谱纯化(石油醚/EtOAc=1/9), 得到标题化合物(0.5g, 12%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.89(d, 3H), 6.20(q, 1H), 7.30-7.50(m, 3H), 7.72(t, 1H), 7.76(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.69(s, 1H)。LCMS  $m/z=468.0[\text{MH}]^+$

[0622] 制备70: 4-氯-7-(1-(2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)乙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

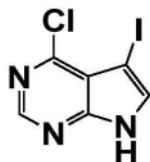
[0623]



[0624] 在0℃下, 向搅拌的4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备71, 5g, 17.89mmol)的THF(150mL)溶液中加入DIAD(3.90mL, 19.68mmol), 然后加入 $\text{PPh}_3$ (5.25g, 20.038mmol)并在0℃下搅拌10分钟。在0℃下向该混合物中加入1-(2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)乙-1-醇(制备135, 3.68mg, 17.89mmol)的THF(100mL)溶液, 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用 $\text{H}_2\text{O}$ 淬灭并用EtOAc萃取。将合并的萃取物用水、盐水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。通过快速色谱法在20%EtOAc:己烷中纯化残余物, 得到标题化合物, 为灰白色固体(4g, 48%)。LCMS  $m/z=468.8[\text{MH}]^+$

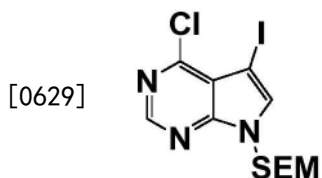
[0625] 制备71: 4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0626]



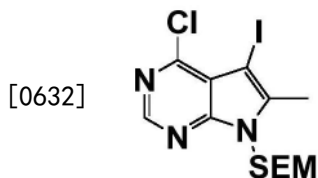
[0627] 将4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(500g, 3255.84mmol)和NIS(805.74g, 3581.43mmol)在DMF(3.3L)中的混合物在室温下搅拌3小时。将混合物倒入冰水(20L)中, 过滤得到的固体, 用饱和硫代硫酸钠溶液(4×2.5L)、水(4×2.5L)洗涤, 真空干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体(780g, 85.8%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.94(s, 1H), 8.59(s, 1H)。LCMS  $m/z=279.6[\text{MH}]^+$

[0628] 制备72: 4-氯-5-碘-7-([2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



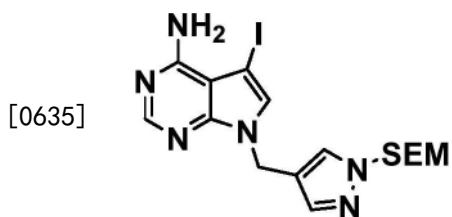
[0630] 将NaH (60%, 15.74g, 393.60mmol) 分批加入到冰冷却的4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备71, 100g, 357.82mmol) 在THF (2.5L) 中的溶液中, 将所得悬浮液在0℃下搅拌1小时。逐滴加入SEM-Cl (69.81mL, 393.60mmol), 并将反应物在室温下搅拌16小时。将反应冷却至0℃并用盐水溶液淬灭, 并将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物, 用EtOAc:己烷(7:93) 洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体(85g, 58.0%)。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.10 (s, 9H), 0.82 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 5.60 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)。LCMS  $m/z=410.0$  [MH] $^+$

[0631] 制备73: 4-氯-5-碘-6-甲基-7-{(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



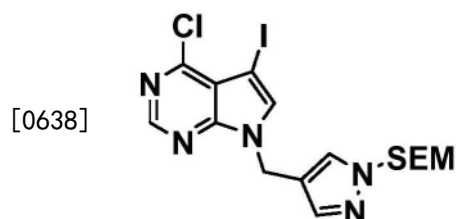
[0633] 在-78℃, 在 $\text{N}_2$ 下, 向4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备72, 43g, 105.68mmol) 的THF (500mL) 溶液加入LDA (79.26mL, 158.52mmol)。将混合物在-20℃下搅拌2小时, 再冷却至-78℃并加入MeI (8mL, 126.82mmol)。将反应混合物在-20℃下搅拌2小时。用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液淬灭反应, 并用EtOAc (3×500mL) 萃取。将合并的有机物用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空蒸发至干。通过柱色谱(石油醚/EtOAc 10:1) 纯化残余物, 得到标题化合物, 为黄色固体(10g, 65%)。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.11 (s, 9H), 0.83 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 5.70 (s, 2H), 8.62 (s, 1H)。LCMS  $m/z=424, 426$  [MH] $^+$

[0634] 制备74: 5-碘-7-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



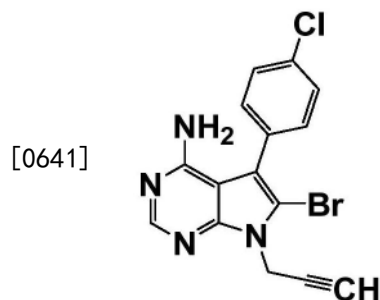
[0636] 向搅拌的4-氯-5-碘-7-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备75, 5g, 10.2mmol) 的二噁烷(30mL) 溶液中加入 $\text{NH}_4\text{OH}$  (100mL) 并将反应物在120℃下在密封管中搅拌16小时。将冷却的反应物用冰冷的水稀释, 将所得固体滤出, 用水洗涤, 然后用己烷洗涤, 并在减压下干燥, 得到标题化合物(12g, 83.3%, 用于复合批次), 为白色固体。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 0.10 (s, 9H), 0.76 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.58 (br s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H)。

[0637] 制备75:4-氯-5-碘-7-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



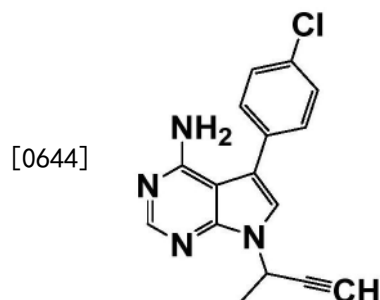
[0639] 将NaH(60%在油中,3.4g,85.87mmol)加入到搅拌的4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备71,20g,71.56mmol)的DMF(400mL)溶液中,然后加入4-(氯甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(26.49g,107.34mmol)并将反应物在室温下搅拌12小时。将反应混合物用水和EtOAc(各250mL)稀释,分离各层,有机层用水洗涤,然后用盐水溶液洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,得到标题化合物(15.2g,43.3%),为无色胶状物。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ):0.11(s,9H),0.73(m,2H),3.43(t,2H),5.32(m,4H),7.57(s,1H),7.89(s,1H),8.03(s,1H),8.67(s,1H)。LCMS  $m/z=489.6[\text{MH}]^+$

[0640] 制备76:6-溴-5-(4-氯苯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0642] 将炔丙基溴(73.8mg,0.5mmol)加入到6-溴-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备78,107mg,0.331)的DMF(6mL)溶液,将混合物冷却至0℃。加入NaOEt(27mg,0.4mmol)并将反应物在室温下搅拌18小时。反应物用 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液稀释,并用EtOAc( $3 \times 50\text{mL}$ )萃取。将合并的有机萃取物用20%LiCl溶液洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用EtOAc:庚烷(0:100至100:0)洗脱,得到标题化合物,为米色固体(67mg,55.9%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ):2.98(s,1H),5.04(br s,2H),5.15(s,2H),7.45-7.53(m,4H),8.36(s,1H)。LCMS  $m/z=363.0[\text{MH}]$

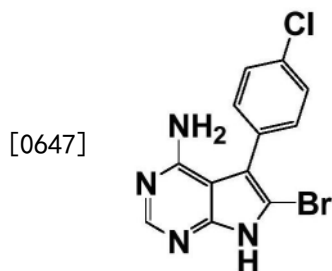
[0643] 制备77:7-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0645] 向搅拌的7-(丁-3-炔-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备86,5g,16.02mmol)在EtOH:水(125mL,9:1)中的溶液中加入4-氯苯基硼酸(3.50g,22.43mmol),然

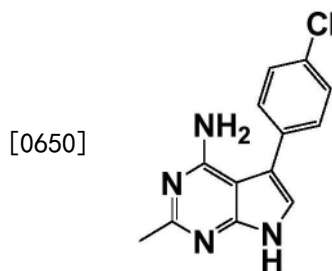
后加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6.79g, 64.08mmol), 并将所得反应混合物用Ar(g)脱气15分钟。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1.11g, 0.96mmol) 并将反应物在90℃下搅拌5小时。过滤冷却的混合物, 滤液真空浓缩。将残余物用水稀释, 用DCM萃取, 将合并的有机萃取物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物, 用EtOAc:己烷(50:50)洗脱, 得到标题化合物, 为灰白色固体(2.7g, 56.84%)。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.70 (d, 3H), 3.62 (s, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.48-7.53 (m, 5H), 8.17 (s, 1H)。LCMS  $m/z=297.0[\text{MH}]^+$

[0646] 制备78: 6-溴-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



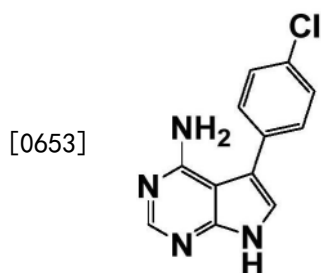
[0648] 将6-溴-5-(4-氯苯基)-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备82, 150mg, 0.331mmol)和TBAF (343mg, 1.24mmol)的混合物的THF (3.3mL)溶液在70℃加热18小时。加入1M HCl (2mL)和水(2mL), 然后通过加入饱和碳酸氢钠碱化冷却的混合物。将混合物用DCM (3×50mL)萃取, 将合并的有机萃取物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并减压浓缩, 得到标题化合物, 其无需进一步纯化即可使用。LCMS  $m/z=324.9[\text{MH}]^+$

[0649] 制备79: 5-(4-氯苯基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0651] 将5-(4-氯苯基)-2-甲基-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备81, 500mg, 1.28mmol)的TFA (3mL)溶液在室温下搅拌30分钟。将溶液用庚烷稀释, 真空浓缩除去TFA。将残余物溶于MeCN (12mL)中, 加入35%的 $\text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液(约6mL)以调节pH至约10, 用另外的MeCN和水稀释混合物, 将所得固体滤出并在真空下干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体, 无需进一步纯化即可使用。LCMS  $m/z=289.0[\text{MNa}]^+$

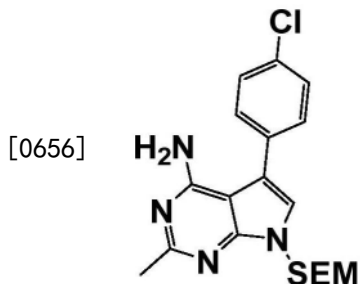
[0652] 制备80: 5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0654] 将TFA (73.52mL, 960.13mmol)加入冰冷冷却的搅拌的5-(4-氯苯基)-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备83, 18g, 48.0mmol)的DCM

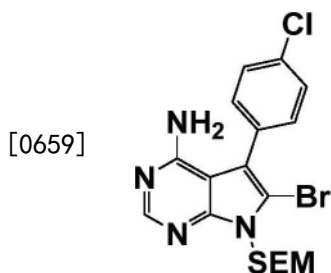
(180mL) 溶液中, 并将得到的悬浮液在室温下搅拌16小时。将反应混合物真空浓缩, 用MeOH (80mL) 稀释, 用EDA (57.75mL, 480.06mmol) 处理, 将溶液搅拌16小时。将反应混合物浓缩并过滤, 将得到的固体用水洗涤并真空干燥, 得到标题化合物, 为白色固体 (10g, 85.11%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.06 (br s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 4H), 8.11 (s, 1H), 11.84 (br s, 1H)。LCMS m/z=245.0[MH]<sup>+</sup>

[0655] 制备81: 5-(4-氯苯基)-2-甲基-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0657] 将4-氯-5-碘-2-甲基-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (制备84, 1.1g, 2.60mmol) 悬浮于NH<sub>4</sub>OH (3mL) 和二噁烷 (1mL) 中, 并将反应物在130℃下在微波辐射下加热60分钟。浓缩冷却的混合物, 将残余物悬浮在水中并搅拌1小时。将混合物过滤并干燥, 得到棕色固体。将该固体 (680mg, 1.68mmol)、4-氯苯基硼酸 (312mg, 1.93mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (713mg, 6.73mmol) 的混合物悬浮在EtOH (9mL) 和水 (1mL) 中并脱气持续5分钟。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (97.1mg, 0.084mmol) 并将反应物加热至90℃持续18小时。将冷却的反应物用水稀释, 用EtOAc萃取, 有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 用50-100% EtOAc:庚烷洗脱, 得到标题化合物, 为固体 (500mg, 49.4%)。LCMS m/z=390.1[MH]<sup>+</sup>

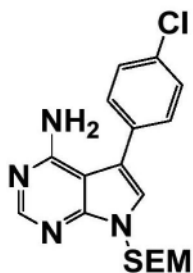
[0658] 制备82: 6-溴-5-(4-氯苯基)-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0660] 向搅拌的5-(4-氯苯基)-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (制备83, 500mg, 1.334mmol) 的DMF (20mL) 溶液中加入NBS (284.8mg, 1.6mmol), 并将反应物在室温下搅拌5小时。将反应物用水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机萃取物用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并减压浓缩, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (500mg, 82.62%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.08 (s, 9H), 0.85 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.09 (br s, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.18 (s, 1H)。LCMS m/z=454.8[MH]<sup>+</sup>

[0661] 制备83: 5-(4-氯苯基)-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

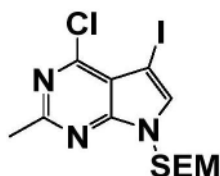
[0662]



[0663] 向搅拌的5-碘-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备33, 25g, 64.05mmol)在EtOH:水(620mL, 9:1)中的溶液中加入4-氯苯基硼酸(14.02g, 89.68mmol), 然后加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (27.15g, 256.21mmol), 并将混合物用Ar脱气15分钟。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.44g, 3.84mmol)并将反应物在90℃下搅拌5小时。过滤冷却的混合物, 浓缩滤液, 残余物用水稀释, 用DCM萃取。将合并的有机层干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化, 用EtOAc:己烷(40:60)洗脱, 得到标题化合物, 为灰白色固体(18g, 74.94%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 0.08(s, 9H), 0.84(t, 2H), 3.55(t, 2H), 5.53(s, 2H), 6.21(br s, 2H), 7.46-7.53(m, 5H), 8.18(s, 1H)。LCMS  $m/z=451.0[\text{MH}]^+$

[0664] 制备84:4-氯-5-碘-2-甲基-7-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

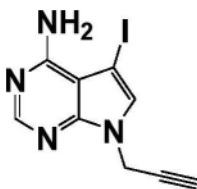
[0665]



[0666] 向4-氯-5-碘-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.7g, 5.79mmol)在DMF(25mL)中的混合物中缓慢加入60%的NaH分散体(0.290g, 7.2mmol), 将混合物在Ar下搅拌15分钟。在5分钟内分批加入SEM-Cl(1.28mL, 7.24mmol)并将反应物在室温下搅拌18小时。加入饱和碳酸氢钠(25mL)水溶液并将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物干燥( $\text{MgSO}_4$ )并减压浓缩, 得到标题化合物, 为油状物(1.1g, 44.9%), 其不经进一步纯化即使用。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ) : -0.05(s, 9H), 0.89(t, 2H), 2.71(s, 3H), 3.59(t, 2H), 5.63(s, 2H), 7.78(s, 1H)。LCMS  $m/z=423.9[\text{MH}]^+$

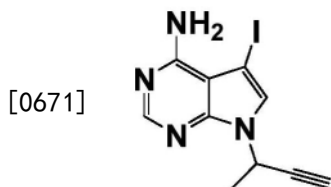
[0667] 制备85:5-碘-7-(丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0668]



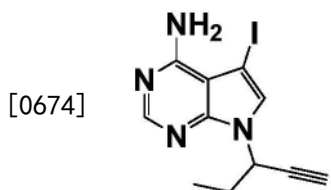
[0669] 将4-氯-5-碘-7-(丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备90, 8g, 0.025mol)和 $\text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液的混合物(30%, 100mL)的1,4-二噁烷(45mL)溶液加热至90℃, 保持4小时, 然后在室温下再保持16小时。将反应混合物过滤并用EtOAc(15mL)洗涤, 得到标题化合物(6.8g, 90%)。  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 3.57(s, 1H), 4.95(s, 2H), 6.66(br s, 2H), 7.52(s, 1H), 8.13(s, 1H)。LCMS  $m/z=299.0[\text{MH}]^+$

[0670] 制备86:7-(丁-3-炔-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



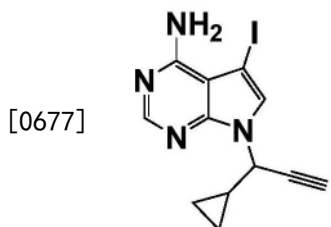
[0672] 向搅拌的7-(丁-3-炔-2-基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备91,28g,84.45mmol)的二噁烷(120mL)溶液中加入NH<sub>4</sub>OH(400mL)并将反应物在120℃下在密封管中搅拌16小时。过滤冷却的混合物,用水洗涤固体,然后用50%EtOAc-己烷洗涤,真空干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(20g,75.87%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)1.63(d,3H),3.51(d,1H),5.61(m,1H),6.67(br s,2H),7.60(s,1H),8.12(s,1H)。LCMS m/z=312.8[MH]<sup>+</sup>

[0673] 制备87:5-碘-7-(戊-1-炔-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



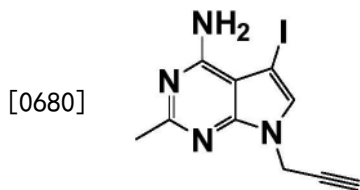
[0675] 将4-氯-5-碘-7-(戊-1-炔-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备92,350.0g,1.012mol)在二噁烷(1.75L)中的混合物加入NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O(5.0L)并将反应物在80℃下在高压釜(10L)中搅拌10小时。将冷却的反应混合物过滤并溶解在EtOAc(7.0L)中。将溶液用盐水(2×5.0L)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),并真空浓缩。将粗固体研磨(石油醚:EtOAc=3.0L:300.0mL)24小时,过滤并干燥,得到标题化合物,为棕色固体(200.0g,60.61%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):0.97(t,3H),1.96-2.02(m,2H),2.50(d,1H),5.55(m,1H),5.76(br s,2H),7.33(s,1H),8.26(s,1H)。

[0676] 制备88:5-碘-7-(1-环丙基丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0678] 按照制备85中所述的程序,由4-氯-7-(1-环丙基丙-2-炔-1-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备93)得到标题化合物,为浅黄色固体(1.8g,65%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)0.38(m,1H),0.48(m,1H),0.61-0.66(m,2H),1.54(m,1H),3.53(s,1H),5.17(m,1H),7.60(s,1H),8.10(s,1H)。LCMS m/z=338.8[MH]<sup>+</sup>

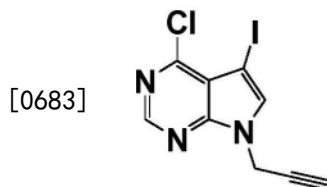
[0679] 制备89:5-碘-2-甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0681] 向4-氯-5-碘-2-甲基-7-丙-2-炔基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备94,10g,30.21mmol)的1,4-二噁烷(40mL)溶液中加入在密封管中的氢氧化铵溶液(75mL),并将反应

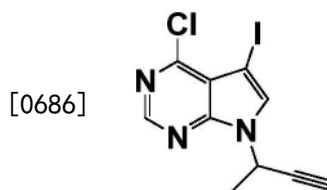
物在110℃下搅拌10小时。将反应体积减少至其原始体积的一半并冷却。沉淀出固体并过滤收集,用Et<sub>2</sub>O洗涤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(4.8g,50.9%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 2.39 (s,3H),3.38 (s,1H),4.92 (s,2H),6.57 (br s,2H),7.39 (s,1H)。LCMS m/z=312.9[MH]<sup>+</sup>

[0682] 制备90:4-氯-5-碘-7-(丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



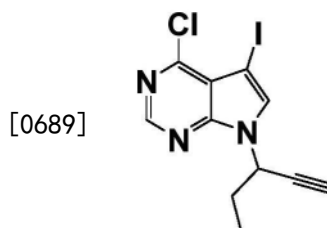
[0684] 向搅拌的4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(155g,0.554mol)的DMF(750mL)溶液中加入NaOEt(21%在EtOH中,215.7g,0.665mol),在室温下将混合物搅拌10分钟,然后冷却至0℃。逐滴加入炔丙基溴(80%甲苯溶液,123.7g,0.831mol)并将反应物在室温下搅拌16小时。将混合物用冷水(1L)稀释,过滤所得悬浮液,用水洗涤,然后用己烷(2×200mL)洗涤,减压干燥,得到标题化合物,为浅黄色固体(162g,92.5%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 3.49 (s,1H),5.14 (s,2H),8.05 (s,1H),8.69 (s,1H)。LCMS m/z=318.0[MH]<sup>+</sup>

[0685] 制备91:7-(丁-3-炔-2-基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



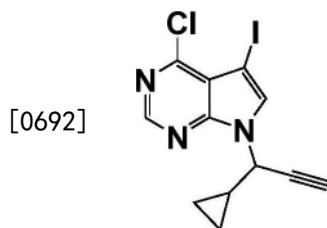
[0687] 向搅拌的4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(80g,286.26mmol)的DMF(1L)溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(79.12g,572.51mmol),然后加入甲磺酸丁-3-炔-2-基酯(63.62g,429.38mmol),并将反应物在80℃下搅拌16小时。将反应物冷却至0℃并用水稀释。滤出所得固体,用乙醚洗涤并真空干燥,得到标题化合物,为黄色固体(49g,51.63%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) 1.70 (d,3H),2.54 (d,1H),5.78 (m,1H),7.69 (s,1H),8.61 (s,1H)。LCMS m/z=331.6[MH]<sup>+</sup>

[0688] 制备92:4-氯-5-碘-7-(戊-1-炔-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



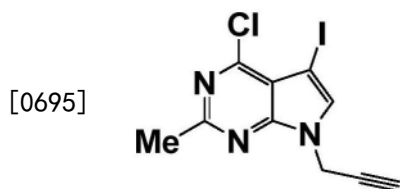
[0690] 将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(296.72g,2146.92mmol)和甲磺酸戊-1-炔-3-基酯(制备138,313.4g,1932.22mmol)加入到4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备71,300g,1073.46mmol)的DMF(2500mL)溶液中,冷却至5℃,并将反应混合物在80℃下搅拌5小时。将水(4L)加入到冷却的混合物中并在室温下搅拌2小时。滤出所得固体物质,用水(3L)、10%EtOAc:己烷、二乙醚(500mL)洗涤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(190g,57.2%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) 0.97 (t,3H),1.96-2.09 (m,2H),2.55 (s,1H),5.61 (m,1H),7.66 (s,1H),8.60 (s,1H)。LCMS m/z=345.9[MH]<sup>+</sup>

[0691] 制备93:4-氯-7-(1-环丙基丙-2-炔-1-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



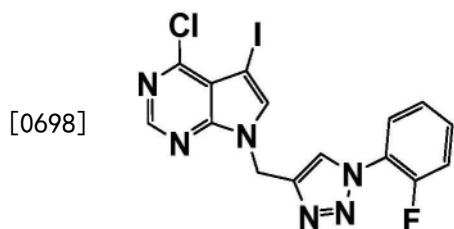
[0693] 在0-5℃下向搅拌的4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(9.0g,34.61mmol)的DMF(75mL)溶液中加入 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (33.75g,103.8mmol),接着加入(1-氯丙-2-炔-1-基)环丙烷(9.91g,86.53mmol),并将反应物在室温下搅拌16小时。反应混合物用水稀释,用EtOAc萃取,将合并的有机相用水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并减压浓缩。粗产物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(6.5g,38%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) 0.38(m,1H),0.53(m,1H),0.65-0.76(m,2H),1.62-1.69(m,1H),3.62(s,1H),5.31(m,1H),8.18(s,1H),8.67(s,1H).LCMS  $m/z=357.8[\text{MH}]^+$

[0694] 制备94:4-氯-5-碘-2-甲基-7-(丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



[0696] 向4-氯-5-碘-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(10g,34.13mmol)的DMF(55mL)溶液中加入乙醇钠溶液(19.177mL,51.195mmol,2.67M,在乙醇中),然后在0℃下加入炔丙基溴(4.56mL,51.19mmol),并将所得混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。通过柱色谱(2%的EtOAc的己烷溶液)纯化残余物,得到标题化合物,为灰白色固体(4g,35.34%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 2.739s,3H),5.00(s,2H),7.50(s,1H).LCMS  $m/z=332[\text{MH}]^+$

[0697] 制备95:4-氯-7-((1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

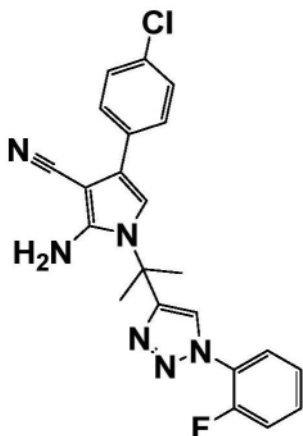


[0699] 向搅拌的4-氯-5-碘-7-(丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备90,48g,151.17mmol)在甲苯:t-BuOH(1000mL,4:1)中的溶液加入CuI(15.83g,83.14mmol)和DIPEA(263.3mL,1511.72mmol),并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。在0℃下加入1-叠氮基-2-氟苯(制备145,31.09g,226.76mmol),并将所得混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物用水和氨水稀释,并用EtOAc萃取。合并的萃取物用水、盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。将残余物用20%EtOAc-己烷研磨,得到标题化合物,为灰白色固体(38g,55.3%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) 5.68(s,2H),7.42(t,1H),7.57(m,2H),7.80(t,1H),8.11(s,1H),

8.63 (s, 1H), 8.69 (s, 1H). LCMS  $m/z = 455$  [MH]<sup>+</sup>

[0700] 制备96: 2-氨基-4-(4-氯苯基)-1-[2-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙-2-基]-1H-吡咯-3-甲腈

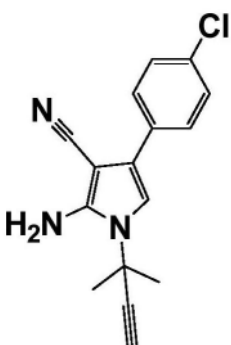
[0701]



[0702] 将1-叠氨基-2-氟苯(制备145, 38mg, 0.26mmol)、CuI (19mg, 0.10mmol) 和Hünig碱 (0.31mL, 1.8mmol) 在N<sub>2</sub>下加入到2-氨基-4-(4-氯苯基)-1-[2-甲基丁-3-炔-2-基]-1H-吡咯-3-甲腈(制备97, 50mg, 0.18mmol) 在甲苯 (2.5mL) 和tBuOH (0.6mL) 中的溶液, 并将反应物在室温下搅拌4小时。将混合物倒入水中, 用EtOAc萃取两次, 将合并的有机萃取物干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 并减压蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物, 用EtOAc:庚烷 (20:80至80:20) 洗脱, 得到标题化合物, 为深绿色油状物 (78.4mg, 71.7%)。LCMS  $m/z = 421.4$  [MH]<sup>+</sup>

[0703] 制备97: 2-氨基-4-(4-氯苯基)-1-[2-甲基丁-3-炔-2-基]-1H-吡咯-3-甲腈

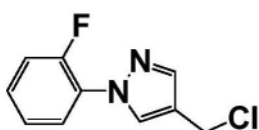
[0704]



[0705] 将丙二腈 (187mg, 2.8mmol) 加入到4-氯-N-(2-甲基丁-3-炔-2-基) 苯甲酰胺 (587mg, 2.1mmol) 的MeOH (10mL) 溶液中, 并将溶液在N<sub>2</sub>下脱气, 同时在冰/水浴中冷却。逐滴加入KOH (336mg, 5.93mmol) 的水 (1.5mL) 溶液, 然后将反应物在65℃下搅拌1小时。将冷却的混合物倒入水中, 用EtOAc (3×) 萃取, 将合并的有机萃取物干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩。所得棕色油状物通过硅胶柱色谱纯化, 用EtOAc:庚烷 (20:80至80:20) 洗脱, 得到标题化合物, 为深黄色油状物 (288mg, 48.4%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.85 (s, 6H), 2.68 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.52 (d, 2H). LCMS  $m/z = 284.3$  [MH]<sup>+</sup>

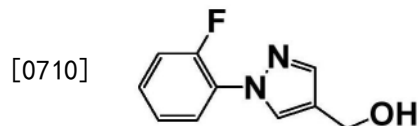
[0706] 制备98: 4-(氯甲基)-1-(2-氟苯基)-1H-吡唑

[0707]



[0708] 在0℃下,向(1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲醇(制备99,20g,130.2mmol)的DCM(200mL)溶液中滴加 $\text{SOCl}_2$ (45.3mL,625mmol)。加完后,将反应物在室温下搅拌4小时。将混合物真空浓缩,得到标题产物(20g,99%),为深棕色油状物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 4.62(s,2H),7.22-7.36(m,3H),7.83(s,1H),7.88-7.92(m,1H),8.05(d,1H)。

[0709] 制备99: (1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲醇



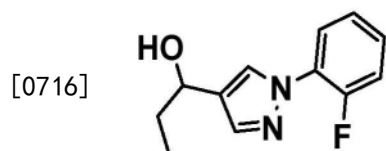
[0711] 在0℃下,向1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(20.0g,131.6mmol)和MeOH(200mL)的混合物中分批加入 $\text{NaBH}_4$ (12g,315.6mmol)。加完后,将混合物在室温下搅拌2小时。在0℃下用水(100mL)小心地淬灭反应。将混合物用EtOAc(200mL×3)萃取,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),并真空浓缩,得到标题化合物(20g,99%),为棕色固体。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 2.02(br s,1H),4.68(s,2H),7.20-7.31(m,3H),7.75(s,1H),7.87(m,1H),8.00(d,1H)。LCMS  $m/z=193.1[\text{MH}]^+$

[0712] 制备100:4-(1-氯丙基)-1-(2-氟苯基)-1H-吡唑



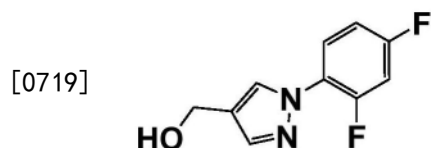
[0714] 将 $\text{SOCl}_2$ (2mL)缓慢加入到1-(1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇(制备101,0.5g,2.42mmol)在DCM(20mL)中的溶液中,并在室温下搅拌3小时。将反应物真空蒸发至干,得到标题化合物(0.58g,100%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 1.09(t,3H),2.15(m,2H),4.95(t,1H),7.20-7.30(m,3H),7.74(s,1H),7.87(m,1H),8.00(s,1H)。LCMS  $m/z=235.1[\text{MH}]^+$

[0715] 制备101:1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙-1-醇



[0717] 在0℃下,向1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(3g,15.8mmol)的THF(50mL)溶液中滴加EtMgBr(31.6mL,31.6mmol),并将反应物在室温下搅拌2小时。加入水以淬灭反应,并将混合物用EtOAc萃取。收集有机层,用盐水洗涤,干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用DCM:MeOH(95:5)洗脱,得到标题化合物(3g,86%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 1.00(t,3H),1.88(m,2H),4.71(m,1H),7.19-7.27(m,3H),7.71(s,1H),7.87(m,1H),7.95(s,1H)。LCMS  $m/z=221.2[\text{MH}]^+$

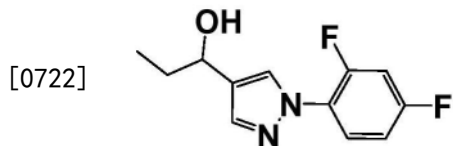
[0718] 制备102: (1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲醇



[0720] 在0℃下,向1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(0.7g,3.365mmol)的MeOH(20mL)

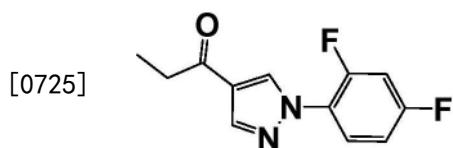
溶液中滴加 $\text{NaBH}_4$  (0.32g, 8.43mmol)。除去冷却并将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物用水淬灭,用EtOAc (150mL $\times$ 2) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (2 $\times$ 100mL) 洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空蒸发,得到标题化合物 (0.70g, 99%), 为油状物。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 4.45 (d, 2H), 5.02 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.04 (s, 1H). LCMS  $m/z=211.1$  [MH] $^+$

[0721] 制备103: 1-(1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)丙-1-醇



[0723] 在0 $^{\circ}\text{C}$ 下向1-(1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)丙-1-酮 (1.5g, 6.35mmol) 的MeOH (60mL) 溶液中加入 $\text{NaBH}_4$  (360mg, 9.52mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌2小时。用1N HCl (2mL) 淬灭反应,减压蒸发溶剂,并将残余物在EtOAc (20mL) 和水 (30mL) 之间分配。水相用EtOAc (20mL $\times$ 2) 萃取,将合并的萃取物干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化残余物,用MeOH的DCM溶液在20分钟内从0%至15%洗脱,得到标题化合物 (1.0g, 66%), 为红色油状物。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 0.88 (t, 3H), 1.67 (q, 2H), 4.50 (q, 1H), 5.04 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.99 (s, 1H). LCMS  $m/z=239.2$  [MH] $^+$

[0724] 制备104: 1-(1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)丙-1-酮



[0726] 步骤1: (E)-2-(乙氧基亚甲基)-3-氧代戊腈 (Australian.J.Chem.44 (9) 1263-73; 1991; 6g, 39.17mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (11.89g, 117.5mmol) 和 (2,4-二氟苯基) 胍盐酸盐 (10.61g, 58.75mmol) 的脱气混合物的EtOH (200mL) 溶液在 $\text{N}_2$ 气氛下加热回流2小时。将反应冷却至室温并减压除去溶剂,得到残余物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用石油醚:EtOAc (10:1至1:1) 洗脱,得到1-(5-氨基-1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)丙-1-酮,为黄色油状物 (5克, 50.8%)。LCMS  $m/z=252.1$  [MH] $^+$

[0727] 步骤2: 在室温下向1-(5-氨基-1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)丙-1-酮 (5g, 19.9mmol) 在THF (150mL) 中的混合物滴加亚硝酸叔丁酯 (4.1g, 39.8mmol), 并将反应物在65 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌4小时。减压蒸发溶剂,残留物经硅胶柱色谱法纯化,用石油醚:EtOAc (10:1至1:1) 洗脱,得到标题化合物,为黄色油状物 (2g, 42.54%)。  $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ) 1.19 (t, 3H), 2.92 (q, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS  $m/z=237.1$  [MH] $^+$

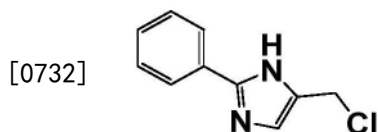
[0728] 制备105: 5-(氯甲基)-2-(2-氟苯基)-1H-咪唑



[0730] 将 (2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基) 甲醇 (制备110, 100mg, 0.52mmol) 与 $\text{SOCl}_2$

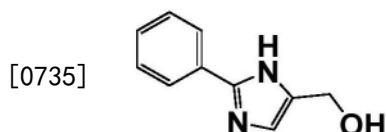
(0.075mL, 1.041mmol) 在80℃下加热3小时。将反应混合物真空蒸发至干, 将残余物溶于CHCl<sub>3</sub>并蒸发至干, 得到标题化合物, 为棕色固体 (80mg, 73%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.90 (s, 2H), 7.42-7.57 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.02 (m, 1H)。LCMS m/z=175 [M-Cl]<sup>+</sup>

[0731] 制备106: 5-(氯甲基)-2-苯基-1H-咪唑



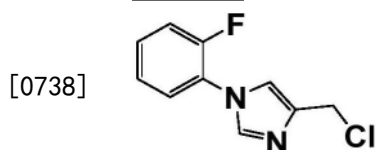
[0733] 以与制备105类似的方式, 由(2-苯基-1H-咪唑-5-基)甲醇(制备107)制备标题化合物, 为灰白色固体 (312mg, 93%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.93 (s, 2H), 7.64-7.66 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.18-8.21 (m, 2H)。

[0734] 制备107: (2-苯基-1H-咪唑-5-基)甲醇



[0736] 以与制备110的类似方式, 由苯甲脒盐酸盐制备标题化合物, 为灰白色固体 (3.6g, 43%)。该化合物无需纯化即可用于制备106中。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.43 (s, 2H), 4.87-5.06 (m, 1H), 6.91-7.04 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 12.31-12.44 (m, 1H)。LCMS m/z=175.0 [MH]<sup>+</sup>

[0737] 制备108: 4-(氯甲基)-1-(2-氟苯基)-1H-咪唑



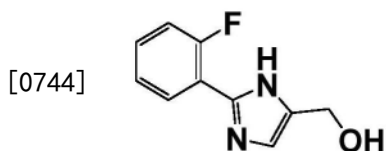
[0739] 在0℃下, 向搅拌的(1-(2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇(制备109, 80mg, 0.416mmol)的DCM (1mL) 溶液中加入SOCl<sub>2</sub> (0.06mL, 0.833mmol)。将所得溶液加热至回流16小时。减压浓缩反应混合物, 得到标题化合物 (80mg, 91.24%), 为灰白色固体。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.83 (s, 2H), 7.40-7.78 (m, 5H), 7.93 (s, 1H)。

[0740] 制备109: (1-(2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇



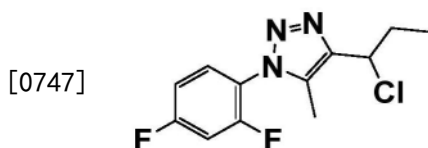
[0742] 在室温下将硼烷-THF复合物 (1M溶液) 逐滴加入搅拌的1-(2-氟苯基)-1H-咪唑-4-羧酸 (300mg, 1.46mmol) 的THF (2mL) 溶液中并加热回流2小时, 然后在室温下搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃并逐滴加入MeOH (1.5mL) 并将混合物蒸发至干。将残余物溶于1.5mL 2N HCl溶液中并回流2小时, 冷却至0℃并用2mL 2N NaOH溶液逐滴处理。通过过滤除去固体并干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (250mg, 89%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.21 (d, 2H), 4.99 (t, 1H), 7.32-7.52 (m, 4H), 7.63 (t, 1H), 7.96 (s, 1H)。LCMS m/z=193 [MH]<sup>+</sup>

[0743] 制备110: (2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)甲醇



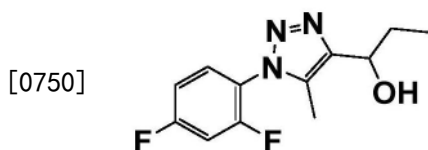
[0745] 将2-氟-苯甲脒盐酸盐(3g, 17.18mmol)、1,3-二羟基-丙-2-酮(3.17g, 35.22mmol)和NH<sub>4</sub>Cl(4.2g)在NH<sub>4</sub>Cl(30mL)中的悬浮液在80℃下加热1小时。将反应混合物用EtOAc(50mL×3)萃取,用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空蒸发,得到固体,将其通过硅胶柱色谱法纯化,用2%甲醇的DCM溶液洗脱,得到标题化合物,为灰白色固体(2.2g, 66.6%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100℃) 4.50(s, 2H), 7.01(s, 1H), 7.25(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.99(m, 1H)。LCMS m/z = 175[M-Cl]<sup>+</sup>

[0746] 制备111:4-(1-氯丙基)-1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑



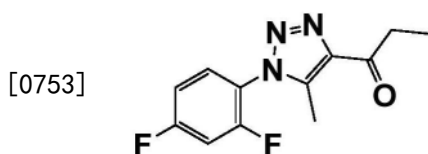
[0748] 在0℃下向1-(1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇(制备112, 2.8g, 11.1mmol)的DCM(80mL)溶液中加入SOCl<sub>2</sub>(2.64g, 22.2mmol),并将反应混合物在40℃下搅拌5小时。将反应混合物蒸发至干,得到标题化合物,为黄色固体(2.4g, 80%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.11(t, 3H), 2.30(s, 3H), 2.38(m, 2H), 5.07(t, 1H), 7.08(m, 2H), 7.53(m, 1H)。LCMS m/z = 272.1[MH]<sup>+</sup>

[0749] 制备112:1-(1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇



[0751] 在0℃下,向1-(1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-酮(制备113, 1.24g, 4.94mmol)的MeOH(25mL)溶液中加入NaBH<sub>4</sub>(374mg, 9.88mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3小时。将混合物用1N HCl淬灭并真空浓缩。将残余物用EtOAc(50mL)稀释,用盐水(30mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空蒸发至干。通过combi-flash纯化残余物,用在石油醚中的EtOAc(10-70%)洗脱,得到标题化合物,为白色固体(1.1g, 88%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 1.01(t, 3H), 2.02(m, 2H), 2.31(s, 3H), 4.81(t, 1H), 7.29(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.65(m, 1H)。LCMS m/z = 254.1[MH]<sup>+</sup>

[0752] 制备113:1-(1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-酮

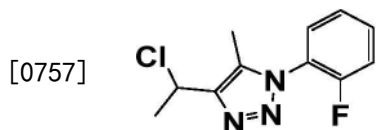


[0754] 步骤1:在0-5℃,在N<sub>2</sub>下,向搅拌的1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(7g, 29.3mmol)的DCM(150mL)溶液中同时加入HATU(22.3g, 58.6mmol)和DIPEA(11.34g, 87.9mmol),并将溶液搅拌15分钟。加入N,N-二甲基羟胺(3.7g, 38mmol)并将反应物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水(150mL)稀释,并用DCM(150mL×2)萃取。将合并

的有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并减压浓缩。通过硅胶色谱柱色谱法纯化残余物,用石油醚中的EtOAc(20-70%)洗脱,得到1-(2,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(7.6g),为浅色固体。

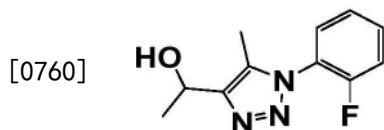
[0755] 步骤2:在0℃下,在 $\text{N}_2$ 下,向1-(2,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(步骤1,2g,7.09mmol)的THF(25mL)溶液中加入EtMgBr(1.42mL,14.2mmol,1M),并在室温下搅拌3小时。用 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液(20mL)淬灭反应,并用EtOAc(100mL×2)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用石油醚中的EtOAc(10-70%)洗脱,得到标题化合物,为白色固体(1.24g,69%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 1.19(t,3H),2.44(s,3H),3.16(q,2H),7.06(m,2H),7.42(m,1H)。LCMS  $m/z=252.2[\text{MH}]^+$

[0756] 制备114:4-(1-氯乙基)-1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑



[0758] 在0℃下,向1-(1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙醇(制备115,650mg,2.94mmol)的DCM(10mL)溶液中加入 $\text{SOCl}_2$ (699mg,5.88mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌3小时。蒸发至干,得到标题化合物,为黄色固体(600mg,85%)。LCMS  $m/z=240.1[\text{MH}]^+$

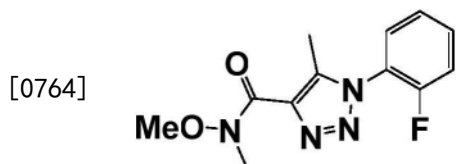
[0759] 制备115:1-(1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙-1-醇



[0761] 步骤1:在0℃下向1-(2-氟苯基)-N-甲氧基-N,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(制备116,900mg,3.4mmol)的THF(30mL)溶液中加入 $\text{CH}_3\text{MgBr}$ (2.3mL,6.8mmol)并将反应物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用氯化铵溶液(20mL)淬灭,并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干,得到1-(1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙-1-酮(700mg,94%),其不经进一步纯化用于步骤2。LCMS  $m/z=220.1[\text{MH}]^+$

[0762] 步骤2:1-(1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙酮(700mg,3.2mmol)的MeOH(20mL)溶液在0℃下加入 $\text{NaBH}_4$ (182mg,4.8mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用1N HCl淬灭并真空除去溶剂。将残余物用EtOAc(20mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。通过combi-flash纯化残余物,用10-50%EtOAc的石油醚溶液洗脱,得到标题化合物,为灰白色固体(650mg,91%)。LCMS  $m/z=222.1[\text{MH}]^+$

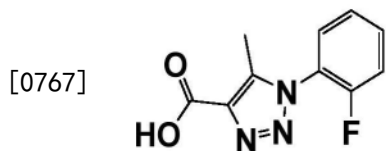
[0763] 制备116:1-(2-氟苯基)-N-甲氧基-N,5-二甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺



[0765] 在0-5℃下,在 $\text{N}_2$ 下,向1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(制备117,

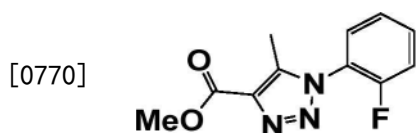
5g, 22.6mmol) 的DCM (80mL) 溶液中同时加入HATU (12.88g, 33.9mmol) 和DIPEA (12mL, 67.8mmol) 并搅拌20分钟。加入N,0-二甲基羟胺 (3.3g, 33.9mmol) 并将反应物在室温下搅拌14小时。将反应混合物用水 (50mL) 稀释, 并用DCM (100mL×2) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并减压浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物, 用石油醚中的EtOAc (20-60%) 洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体 (4.8g, 80%)。LCMS  $m/z=265.1$   $[\text{MH}]^+$

[0766] 制备117: 1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸



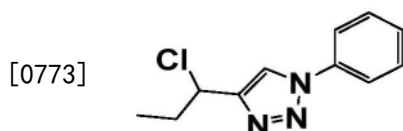
[0768] 将LiOH (1.68g, 70.2mmol) 加入到1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯 (制备118, 5.5g, 23.4mmol) 的MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (30mL/10mL) 溶液中, 并且将反应物在室温下搅拌3小时。真空除去溶剂, 残余物用1N HCl处理。所得的固体通过过滤收集, 用水 (20mL) 洗涤并干燥, 得到标题化合物, 为白色固体 (5g, 96%)。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.41 (s, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 13.25 (br s, 1H)。LCMS  $m/z=222.1$   $[\text{MH}]^+$

[0769] 制备118: 1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸甲酯



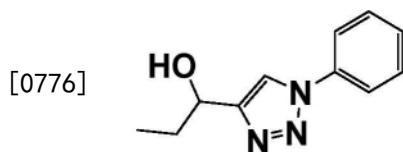
[0771] 将1-叠氮基-2-氟苯 (制备145, 7.13g, 52mmol) 和3-氧代丁酸甲酯 (6g, 52mmol) 加入经研磨的 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14.35g, 104mmol) 在DMSO (100mL) 中的悬浮液中。并将反应物在室温下搅拌14小时。将反应混合物倒入水 (50mL) 中, 收集固体, 用水 (50mL) 和乙醚 (20mL) 洗涤, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (5.5g, 44.7%)。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.42 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H)。LCMS  $m/z=236.1$   $[\text{MH}]^+$

[0772] 制备119: 4-(1-氯丙基)-1-苯基-1H-1,2,3-三唑



[0774] 在0℃下将 $\text{SOCl}_2$  (0.23mL, 3.171mmol) 加入到1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇 (制备120, 200mg, 1.057mmol) 的DCM (10mL) 溶液中, 并将反应混合物加热回流3小时。将反应混合物蒸发至干, 得到标题化合物 (200mg, 85.4%), 其无需进一步纯化即可使用。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.03 (t, 3H), 2.15-2.30 (m, 2H), 5.31 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.61 (t, 2H), 7.91 (d, 2H)。

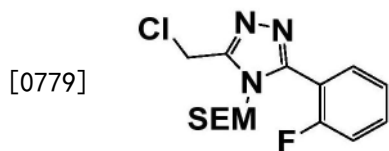
[0775] 制备120: 1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-1-醇



[0777] 向搅拌的1-戊炔-3-醇 (1g, 11.89mmol) 的在甲苯:t-BuOH (4:1, 28mL) 中的溶液中加入CuI (1.24g, 6.538mmol) 和DIPEA (20.7mL, 118.88mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10

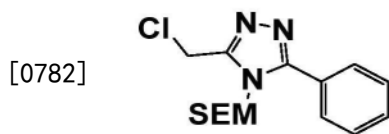
分钟,然后在0℃下加入苯基叠氮化合物(制备143,2.61g,21.40mmol),并将得到的反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用NH<sub>4</sub>OH水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机物用水、盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在减压下蒸发至干。通过快速色谱法纯化残余物,得到标题化合物,为灰白色固体(1.3g,53.7%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 0.91(t,3H),1.73-1.89(m,2H),4.67(m,1H),5.34(d,1H),7.47(t,1H),7.58(t,2H),7.91(d,2H),8.63(s,1H)。LCMS m/z=204.4[MH]<sup>+</sup>

[0778] 制备121:3-(氯甲基)-5-(2-氟苯基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑



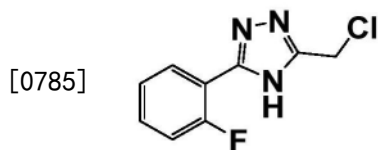
[0780] 在0℃下向搅拌的3-(氯甲基)-5-(2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑(制备123,400mg,1.896mmol)的DCM(40mL)溶液中滴加SEM-Cl(1.009mL,5.687mmol)。将反应物搅拌10分钟并在0℃下滴加Et<sub>3</sub>N(1.056mL,7.583mmol)并在室温下搅拌8小时。用冰冷的水淬灭反应,并用NaHCO<sub>3</sub>水溶液碱化。分离两层,水层用DCM(40mL)萃取。将合并的有机物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并减压蒸发。通过快速色谱法纯化残余物,使用10-15%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到标题化合物,为无色油状液体(180mg,27.77%,两种异构体的混合物)。LCMS m/z=342[MH]<sup>+</sup>

[0781] 制备122:3-(氯甲基)-5-苯基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑



[0783] 使用3-(氯甲基)-5-苯基-4H-1,2,4-三唑(300mg,1.554mmol),以与制备121类似的方法制备标题化合物,得到标题化合物(160mg,31.78%,两种异构体的混合物)。LCMS m/z=324[MH]<sup>+</sup>

[0784] 制备123:3-(氯甲基)-5-(2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑盐酸盐



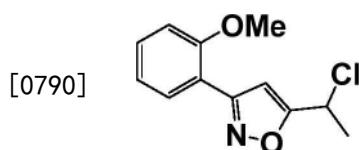
[0786] 步骤1:在180℃下将(Z)-2-氨基-2-(2-(2-氟苯甲酰基)亚肼基)乙酸乙酯(制备143,6.2g,24.484mmol)的正丁醇(50mL)溶液搅拌24小时。将反应物真空蒸发至干,通过快速色谱法(硅胶,10-20%EtOAc的己烷溶液)纯化残余物,得到5-(2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯和5-(2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸丁酯的混合物,为灰白色固体(2.5g,43%),其用于步骤2中。LCMS m/z=236.0,264.0[MH]<sup>+</sup>

[0787] 步骤2:在0℃下向搅拌的LAH(1.297g,34.185mmol)在无水THF(140mL)中的悬浮液中滴加步骤1的化合物(6g,22.79mmol)在无水THF(20mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1小时并在室温下搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃并通过Fischer后处理(1.3mL

H<sub>2</sub>O+1.3mL 15%NaOH+2.6mL H<sub>2</sub>O) 淬灭,并将固体通过 **Celite®** 床过滤。将合并的滤液在减压下浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法使用3-5%的MeOH的DCM溶液纯化,得到(5-(2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇,为黄色固体(1.07g,24%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 100 °C) 4.64 (s, 2H), 5.20 (br s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.97 (t, 1H), 13.70 (br s, 1H)。LCMS m/z=194 [MH]<sup>+</sup>

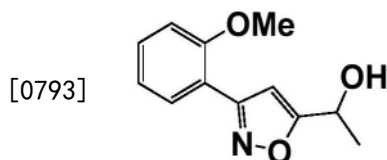
[0788] 步骤3:将(5-(2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇(步骤2,350mg,1.81mmol)溶于SOCl<sub>2</sub> (48mmol, 3mL) 中并加热到~80°C持续1.5小时。将冷却的反应混合物真空蒸发至干,将残余物与甲苯共沸几次,得到标题化合物,为浅黄色固体(450mg,100%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.82 (s, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.99 (m, 1H)。LCMS m/z=212.2 [MH]<sup>+</sup>

[0789] 制备124:5-(1-氯乙基)-3-(2-甲氧基苯基)异噁唑



[0791] 将SOCl<sub>2</sub> (0.11mL, 1.60mmol) 加入搅拌的1-(3-(2-甲氧基苯基)异噁唑-5-基)乙-1-醇(制备125,100mg,0.46mmol)的DCM (3mL) 溶液中,并在回流下加热4小时。将反应混合物在N<sub>2</sub>下真空蒸发至干,得到标题化合物(107mg),其无需进一步纯化即可使用。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 1.87 (d, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.59 (m, 1H), 6.96-7.75 (m, 5H)。LCMS m/z=237.6 [MH]<sup>+</sup>

[0792] 制备125:1-(3-(2-甲氧基苯基)异噁唑-5-基)乙-1-醇



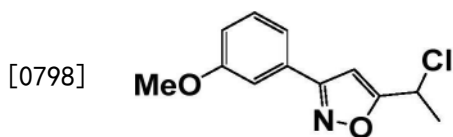
[0794] 步骤1:将NH<sub>2</sub>OH·HCl (612mg, 8.814mmol) 加入到搅拌的2-甲氧基苯甲醛(1g, 7.35mmol)和KOH (989mg, 17.63mmol)的水(5mL)溶液中,并将反应物加热至70°C,维持2小时。在0°C下,用2N HCl将反应混合物酸化至pH 3,并用EtOAc (50mL×3)萃取。将合并的有机物用水(20mL×2)、盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空蒸发至干,得到2-甲氧基苯甲醛肟,为灰白色固体(1.1g),其不经纯化即可用于第2部分。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.50 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.95 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.20 (s, 1H)。

[0795] 步骤2:向搅拌的2-甲氧基苯甲醛肟(步骤1,500mg,3.311mmol)的DMF (5mL)溶液中加入NCS (530mg, 3.974mmol)并在室温下搅拌2小时。将反应物用水稀释并用MTBE (2×)萃取。合并的萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空蒸发至干,得到(Z)-N-羟基-2-甲氧基苯甲亚胺酰氯(400mg,65.08%),为灰白色固体,其无需进一步纯化即可使用。

[0796] 步骤3:在0°C下,将Et<sub>3</sub>N (0.51mL, 3.696mmol)加入搅拌的(Z)-N-羟基-2-甲氧基苯甲亚胺酰氯(300mg, 21.17mmol)的甲苯(7mL)溶液和甲基炔丙醇(167mg, 2.39mmol)的甲苯(3mL)溶液中。将反应混合物加热至80°C,保持3小时。过滤反应物,减压浓缩滤液,并且使用10-20%的EtOAc的己烷溶液,通过Combi Flash纯化残余物,得到标题化合物,为浅棕色液体(325mg,68.19%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.44 (d, 3H), 3.87 (d, 3H), 4.89 (m, 1H), 5.75

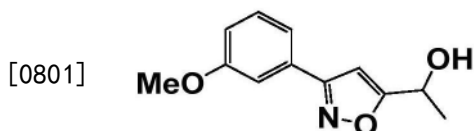
(m, 1H), 6.67-6.74 (m, 1H), 7.01-7.25 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H)。

[0797] 制备126:5-(1-氯乙基)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑



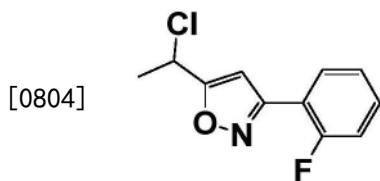
[0799] 以与制备124类似的方式,由1-(3-(3-甲氧基苯基)异噁唑-5-基)乙-1-醇制备标题化合物(制备127)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.88 (d, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.57 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H)。

[0800] 制备127:1-(3-(3-甲氧基苯基)异噁唑-5-基)乙-1-醇



[0802] 以3-甲氧基苯甲醛开始,以与制备124类似的方式制备标题化合物,为浅黄色固体,收率44% (210mg)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.45 (d, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.88 (m, 1H), 5.78 (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 3H). LCMS m/z=220.4[MH]<sup>+</sup>

[0803] 制备128:5-(1-氯乙基)-3-(2-氟苯基)异噁唑



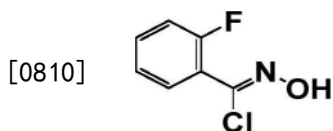
[0805] 在0-5℃下,将SOCl<sub>2</sub> (1.225mL, 16.891mmol) 加入搅拌的1-(3-(2-氟苯基)异噁唑-5-基)乙-1-醇(制备129, 1.0g, 4.826mmol)的溶液DCM中。将反应加热回流5小时,真空蒸发至干,残余物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用13%EtOAc/己烷洗脱,得到标题化合物,为棕色液体(600mg, 55%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.89 (d, 3H), 5.61 (q, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.90 (m, 1H). LCMS m/z=225[M]<sup>+</sup>

[0806] 制备129:1-(3-(2-氟苯基)异噁唑-5-基)乙-1-醇



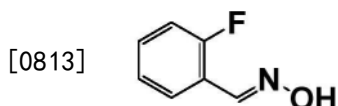
[0808] 在0-5℃下,将Et<sub>3</sub>N (38.202mL, 274.225mmol) 加入到搅拌的2-氟-N-羟基苯甲亚氨酰氯(制备130, 28g, 161.3mmol)和丁-3-炔-2-醇(13.53mL, 177.4mmol)的甲苯溶液中。将反应物在60℃下搅拌4小时,然后将其冷却并通过过滤除去固体。减压浓缩滤液。使用15% EtOAc/己烷,通过柱色谱法纯化得到的残余物,得到标题化合物,为棕色液体(15g, 45%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.46 (d, 3H), 4.92 (m, 1H), 5.83 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.89 (m, 1H). LCMS m/z=208.2[MH]<sup>+</sup>

[0809] 制备130:2-氟-N-羟基苯甲亚胺酰氯



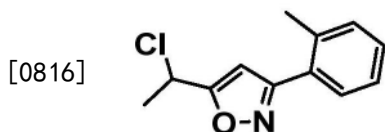
[0811] 在10-20℃下,将NCS (26.39g,197.66mmol) 分批加入到搅拌的(E)-2-氟苯甲醛肟(制备131,25.0g,179.69mmol)的DMF (50mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌4小时,用水稀释并用Et<sub>2</sub>O萃取。将合并的有机萃取物用水洗涤,然后用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并真空蒸发至干,得到标题化合物(28g,90%),为白色胶状液体。<sup>1</sup>HNMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 7.32 (m,2H),7.54 (m,1H),7.64 (m,1H),12.61 (s,1H)。

[0812] 制备131:(E)-2-氟苯甲醛肟



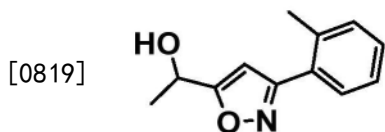
[0814] 在低于10℃下,向2-氟苯甲醛(48g,386.75mmol)和盐酸羟胺(29.56g,425.42mmol)的EtOH悬浮液中加入水。在10℃下滴加NaOH水溶液并将反应物在室温下搅拌12小时。用HCl (5N) 将反应物酸化至pH 4并用DCM萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法使用4%EtOAc/己烷纯化残余物,得到标题化合物,为白色固体(32g,59.47%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 7.21-7.28 (m,2H),7.44 (m,1H),7.74 (m,1H),8.23 (s,1H)。LCMS m/z=139[M]<sup>+</sup>

[0815] 制备132:5-(1-氯乙基)-3-(邻甲苯基)异噁唑



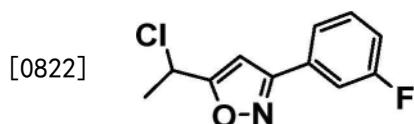
[0817] 向搅拌的1-[3-(邻-甲苯基)异噁唑-5-基]乙-1-醇(制备133,100mg,0.49mmol)的DCM (5mL) 溶液中加入SOCl<sub>2</sub> (0.1mL,1.476mmol),并将反应混合物加热回流6小时。将冷却的反应混合物减压浓缩并与DCM共蒸发,得到标题化合物(104mg,粗品),为棕色油状物。<sup>1</sup>HNMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 1.88 (d,3H),2.43 (s,3H),5.59 (q,1H),7.02 (s,1H),7.30-7.43 (m,3H),7.55 (d,1H)。LCMS m/z=222.0[MH]<sup>+</sup>

[0818] 制备133:1-[3-(邻-甲苯基)异噁唑-5-基]乙-1-醇



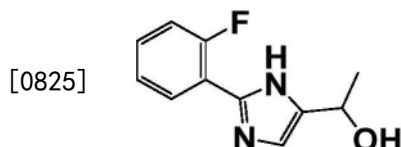
[0820] 向搅拌的N-羟基-2-甲基苯甲酰亚胺基氯(400mg,2.358mmol)的甲苯(10mL)溶液中加入丁-3-炔-2-醇(181mg,2.594mmol),然后加入Et<sub>3</sub>N (0.55mL,4.01mmol)并将反应物在80℃下搅拌3小时。过滤冷却的反应混合物,减压浓缩滤液,得到棕色液体。将其通过硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(250mg,52.16%),为浅黄色液体。<sup>1</sup>HNMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 2.43 (s,3H),2.50 (s,3H),4.90 (m,1H),5.77 (d,1H),6.67 (s,1H),7.29-7.40 (m,3H),7.51 (d,1H)。LCMS m/z=204.2[MH]<sup>+</sup>

[0821] 制备134:5-(1-氯乙基)-3-(3-氟苯基)异噁唑



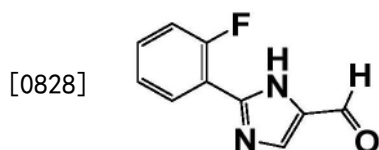
[0823] 向搅拌的1-[3-(3-氟苯基)异噁唑-5-基]乙醇(100mg, 0.483mmol)的DCM(5mL)溶液中加入 $\text{SOCl}_2$ (0.12mL, 1.69mmol)并将反应物回流搅拌5小时。将冷却的反应混合物减压浓缩;将所得粗产物用己烷研磨,过滤并减压干燥,得到标题化合物(108mg, 定量),为浅黄色固体。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.93(d, 3H), 5.15(m, 1H), 6.57(s, 1H), 7.13(m, 1H), 7.40-7.57(m, 3H)。

[0824] 制备135:1-(2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)乙-1-醇



[0826] 在0℃下,将 $\text{CH}_3\text{MgBr}$ (90.2mL, 126.32mmol, 1.4M)缓慢加入搅拌的2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-甲醛(制备136, 8g, 42.105mmol)的无水THF溶液(250mL)中。将得到的混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌3小时。将反应混合物冷却至0℃并用饱和氯化铵溶液淬灭,且用EtOAc萃取。将合并的有机物用水、盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并减压浓缩,得到标题化合物,为浅黄色固体(6.3g, 72.6%)。LCMS  $m/z$  = 207.2[MH] $^+$

[0827] 制备136:2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-甲醛



[0829] 在0℃下,将 $\text{MnO}_2$ (45.28g, 520.83mmol)加入搅拌的(2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)甲醇(制备110, 10g, 52.08mmol)的DCM(320mL)溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌8小时。将反应混合物通过Celite®过滤,并用DCM洗涤床。将合并的滤液真空蒸发至干,残余物用己烷研磨纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(7.8g, 79%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.36(m, 2H), 7.52(m, 1H), 8.00(m, 1H), 8.13(s, 1H), 9.80(s, 1H), 13.2(br s, 1H)。LCMS  $m/z$  = 191[MH] $^+$

[0830] 制备137:1-(2-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基)丙-1-醇



[0832] 步骤1:向0℃的LiHMDS(360mL, 359.5mmol)的THF(200mL)溶液中滴加2,4-二氟苄脒(20g, 143.8mmol)的THF(100mL)溶液。将反应物温热至室温并搅拌4小时,逐滴加入c.HCl(100mL)以保持温度低于30℃。加入EtOAc并收集水层。通过小心加入6N NaOH将pH调节至10,收集有机层,干燥并蒸发至干,得到2,4-二氟苄并咪胺(10g, 44%),将其不经进一步纯化用于步骤2。

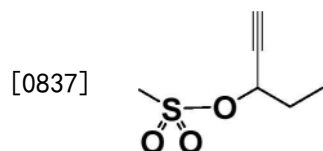
[0833] 步骤2:向2,4-二氟苄并咪胺(2,4-difluorobenzimidamide)(10g, 64.0mmol)的

$\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (250mL) 溶液中加入1,3-二羟基丙-2-酮(11.5g,128.0mmol)和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (13.7g)。将反应物在80℃下搅拌2小时,冷却,用水稀释,用EtOAc萃取,干燥并蒸发至干。通过硅胶柱色谱(DCM/MeOH=9/1)纯化残余物,得到2-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇(2g,15%),其无需进一步纯化而在步骤3中使用。

[0834] 步骤3:向2-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醇(步骤2,2g,8.09mmol)的DCM(100mL)溶液中加入 $\text{MnO}_2$  (22.6g,66.6mmol)。将反应物在室温下搅拌4小时并过滤混合物。收集滤液并真空蒸发,得到2-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醛(1.5g,75%),其无需进一步纯化而在步骤4中使用。

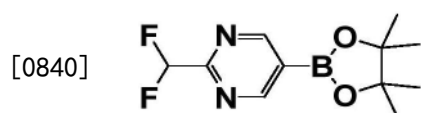
[0835] 步骤4:在0℃下向2-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基)甲醛(步骤3,1.5g,7.2mmol)的THF(50mL)溶液中滴加EtMgBr(21.6mL,21.6mmol)。加完后,将反应物温热至室温并搅拌2小时。淬灭反应(c. $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液)并用EtOAc萃取。将合并的萃取物洗涤(盐水),干燥并蒸发,得到标题化合物(1g,58%)。LCMS  $m/z=239.2[\text{MH}]^+$

[0836] 制备138:甲基磺酸戊-1-炔-3-基酯



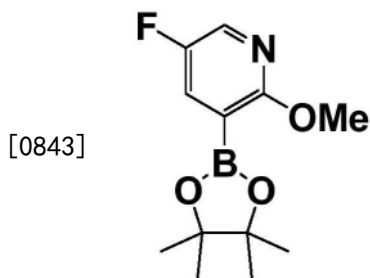
[0838] 将 $\text{Et}_3\text{N}$  (745.6mL,5349.48mmol)和DMAP(43.56g,356.61mmol)加入冰冷却的戊-1-炔-3-醇(300g,3566.33mmol)的DCM(2400mL)溶液中,并将该溶液搅拌15分钟。加入甲磺酰氯(333.48mL,4279.59mmol)并将反应物在室温下搅拌3小时。将反应混合物在0℃下用水(1200mL)淬灭,分离有机层,用水(1200mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空浓缩,得到标题化合物,为棕色液体(580gm,定量)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) 0.98(t,3H),1.82(m,2H),3.23(s,3H),3.86(d,1H),5.21(m,1H)。

[0839] 制备139:2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)嘧啶



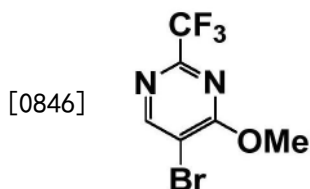
[0841] 2-(二氟甲基)-5-溴嘧啶(500mg,2.23mmol)、双联(频哪醇基)二硼(623mg,2.5mmol)和KOAc(657mg,6.7mmol)在DMF(11mL)中的混合物在 $\text{N}_2$ 下脱气。加入Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ ·DCM(82mg,0.11mmol)并将反应物在90℃下搅拌2.5小时。将冷却的反应物倒入水中,并用EtOAc(2×)萃取,将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤,并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗物质,用EtOAc:庚烷(0:100至20:80)洗脱,得到标题化合物(388.8mg,68%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 1.38(s,12H),6.86-7.13(dd,1H),8.52(s,2H)。LCMS  $m/z=175.0[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_{10}]^+$

[0842] 制备140:5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)吡啶



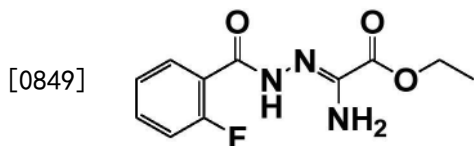
[0844] 将3-溴-5-氟-2-甲氧基吡啶 (250mg, 1.21mmol) 加入到搅拌的K0Ac (238.2mg, 2.42mmol) 的二噁烷 (10mL) 溶液中, 然后加入双联频哪醇基二硼烷 (308.1mg, 1.21mmol)。将反应混合物用N<sub>2</sub>脱气10分钟并加入PdCl<sub>2</sub> (dppf) ·DCM (99.02mg, 0.12mmol) 并再脱气10分钟。将反应混合物在100℃加热45分钟并在减压下蒸发至干。将残余物溶于50% EtOAc的己烷溶液中, 通过Celite®过滤并真空蒸发至干, 得到标题化合物 (250mg, 81.4%), 其无需进一步纯化即可使用。LCMS m/z = 254 [MH]<sup>+</sup>

[0845] 制备141: 5-溴-4-甲氧基-2-(三氟甲基) 嘧啶



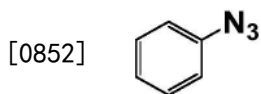
[0847] 将5-溴-4-氯-2-(三氟甲基) 嘧啶 (740mg, 2.83mmol) 溶解在MeOH (5.5mL) 中并在冰/水浴中冷却。将NaOMe (156mg, 2.83mmol) 溶解在2.5mL MeOH中并逐滴添加至冷却的溶液中。使反应物温热至室温并搅拌过夜。将另外的NaOMe (60mg) 加入到冷却的反应物中并在室温下再搅拌1小时。将反应物用水淬灭并用DCM (2x) 萃取。将合并的有机物干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 蒸发至干, 得到标题化合物, 为橙色油状物 (638.7mg, 98%), 其不经进一步纯化而使用。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.08 (s, 3H), 8.62 (s, 1H)。

[0848] 制备142: (Z)-2-氨基-2-(2-(2-氟苯甲酰基) 亚肼基) 乙酸乙酯



[0850] 将2-乙氧基-2-亚氨基乙酸乙酯 (19g, 123.26mmol) 和2-氟苯甲酰肼 (19.68g, 135.59mmol) 的DCM (350mL) 溶液在回流下搅拌12小时。通过过滤收集所得固体, 用DCM (200mL) 洗涤, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (24.5g, 80%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.28 (t, 3H), 4.25 (q, 2H), 6.66 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 10.18 (s, 1H). LCMS m/z = 254 [MH]<sup>+</sup>

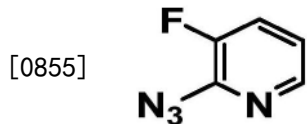
[0851] 制备143: 苯基叠氮化合物



[0853] 向搅拌的苯胺 (2g, 21.475mmol) 的水 (20mL) 溶液中加入HCl (10mL), 然后在0℃下滴加NaNO<sub>2</sub> (1.92g, 27.918mmol) 的水 (10mL) 溶液。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟, 并在

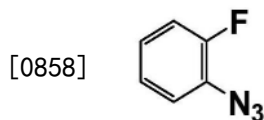
相同温度下向其中加入 $\text{NaN}_3$  (1.67g, 25.77mmol) 的水 (10mL) 溶液, 且将得到的反应混合物在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时。用MTBE萃取反应混合物, 合并的有机物用水、 $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并减压浓缩 (浴温保持在 $10^\circ\text{C}$ ), 得到标题化合物, 为黄色液体 (2.61g)。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.11 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.42 (t, 2H)。

[0854] 制备144: 2-叠氮基-3-氟吡啶



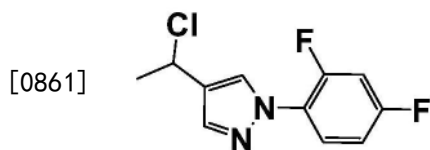
[0856] 在 $0^\circ\text{C}$ 下, 向搅拌的2-溴-3-氟-吡啶 (500mg, 2.84mmol) 在 $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$  (20mL) 中的溶液中加入乙二胺 (0.056mL, 0.57mmol)、抗坏血酸 (Na-盐) (112.6mg, 0.57mmol)、 $\text{CuI}$  (54.11mg, 0.3mmol) 和 $\text{NaN}_3$  (277.0mg, 4.3mmol), 并将反应物在 $80^\circ\text{C}$ 下搅拌16小时。将冷却的混合物真空浓缩, 将残余物用 $\text{EtOAc}$ 稀释, 用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。然后过滤有机层并减压蒸发, 得到标题化合物, 为黄色固体 (300mg, 75.91%)。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.47 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 9.44 (d, 1H)。LCMS  $m/z = 138 [\text{MH}]^+$ , 110  $[\text{M}-\text{N}_2]^+$

[0857] 制备145: 1-叠氮基-2-氟苯



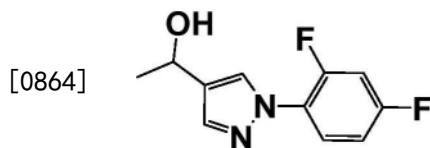
[0859] 将 $\text{NaNO}_2$  (6.52g, 94.5mmol) 的 $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 溶液滴加到2-氟苯胺 (10g, 90mmol) 的TFA (50mL) 和 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20mL) 溶液中, 同时保持内部温度在 $0-10^\circ\text{C}$ 之间。加完后, 将混合物保持在 $0-10^\circ\text{C}$ 下持续1小时, 滴加 $\text{NaN}_3$  (6.44g, 99mmol) 的 $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 溶液, 同时保持内部温度在 $0-10^\circ\text{C}$ 之间。再搅拌一小时。将反应混合物用DCM (50mL) 萃取, 并将合并的萃取物用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (20mL  $\times$  2)、盐水 (20mL) 洗涤并干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。真空除去溶剂, 得到标题化合物 (10g, 81%), 为黄色油状物。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.05-7.12 (m, 5H)。

[0860] 制备146: 4-(1-氯乙基)-1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑



[0862] 在 $0^\circ\text{C}$ 下, 在 $\text{N}_2$ 下, 向1-(1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)乙醇 (制备147, 6.0g, 26.67mmol) 的DCM (15mL) 溶液中加入 $\text{SOCl}_2$  (4.83mL, 66.67mmol), 并且将反应物在室温下搅拌1小时。减压浓缩混合物, 得到标题化合物, 为棕色油状物 (6.46g, 99%)。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.90 (d, 3H), 5.21 (q, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.93 (s, 1H)。

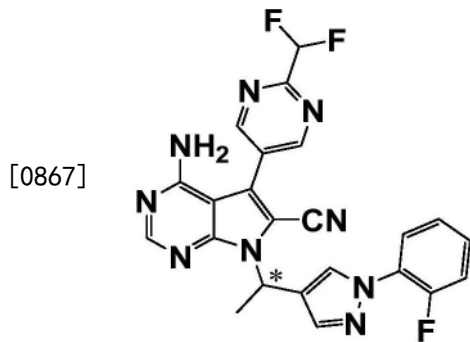
[0863] 制备147: 1-(1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)乙-1-醇



[0865] 在 $0^\circ$ 下, 向1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛 (8g, 38.462mmol) 的THF (50mL) 溶液中快速滴加 $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (32mL, 96.154mmol)。添加后, 将混合物温热至室温并再搅拌30分钟。

将混合物用 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液淬灭,然后用EtOAc (50mL) 稀释,并用盐水 (150mL $\times$ 2) 洗涤。将有机溶液干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩,得到所需产物,为橙色油状物 (6g, 65%)。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.38 (d, 3H), 4.77 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.98 (d, 1H)。LCMS  $m/z=225.1$  [MH] $^+$

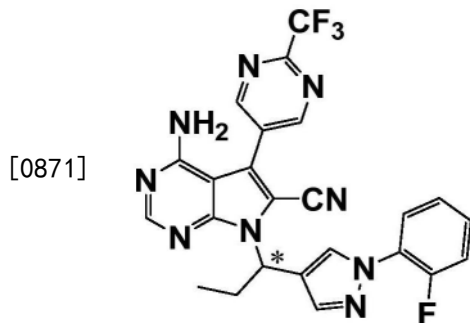
[0866] 实施例1和2:4-氨基-5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈,对映体1和2



[0868] 向6-溴-5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例46, 160mg, 0.30mmol)的NMP (5mL) 溶液中加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (106mg, 0.91mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (27mg, 0.03mmol) 和dppf (33mg, 0.06mmol),并在微波辐射下于155 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应物3小时。将冷却的反应物用水稀释,并将混合物用EtOAc (30mL $\times$ 2) 萃取。收集有机层,用盐水洗涤,干燥并减压蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用石油醚:EtOAc (20:80) 洗脱,得到4-氨基-5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈 (80mg, 56%)。通过制备型HPLC方法E6进一步纯化产物,得到实施例1,对映体1。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.01 (d, 3H), 6.36 (m, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.74 (t, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.09 (s, 2H)。LCMS  $m/z=476.2$  [MH] $^+$ ; RT [HPLC方法E7] = 9.845min。

[0869] 进一步洗脱提供实施例2,对映体2。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 2.01 (d, 3H), 6.36 (m, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.74 (t, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.09 (s, 2H)。LCMS  $m/z=476.2$  [MH] $^+$ ; RT [HPLC方法E7] = 10.941min。

[0870] 实施例3和4:4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈,对映体1和2



[0872] 4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈由6-溴-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例50)按照实施例1/2中

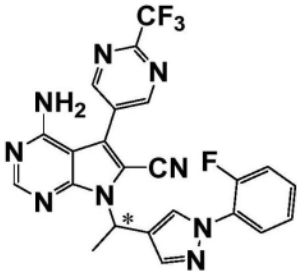
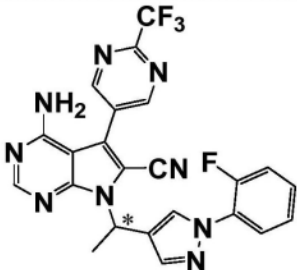
所述的程序制备,收率为66%。通过制备型HPLC方法H3进一步纯化,得到实施例3,对映体1。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.86 (t, 3H), 2.50 (d, 2H), 6.10 (t, 1H), 7.19 (br s, 2H), 7.30-7.48 (m, 3H), 7.75-7.80 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS m/z = 508.2 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC方法C16] = 4.128min。

[0873] 进一步洗脱提供实施例4,对映体2。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.86 (t, 3H), 2.53 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.18 (br s, 2H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.74-7.79 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS m/z = 508.1 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC方法C16] = 7.540min。

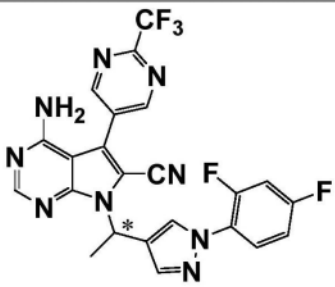
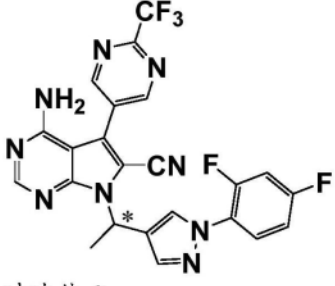
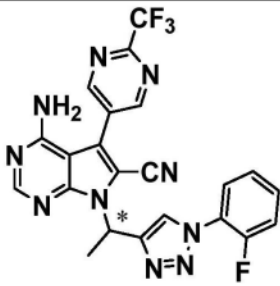
[0874] 实施例5至19

[0875] 使用适当的手性HPLC或SFC条件从合适的外消旋化合物获得以下实施例。

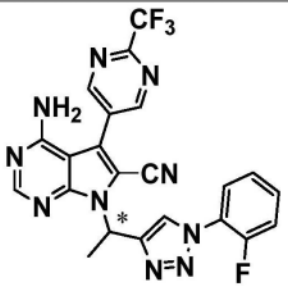
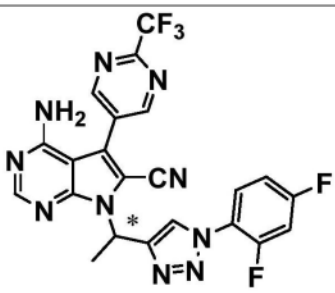
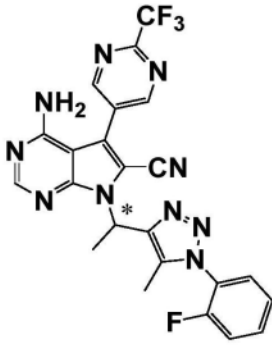
[0876]

实施 例编 号	结构	分离方法  起始材料	分析数据
5	 对映体 1	HPLC 方法 C34; 4-氨基-7-(1-(1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例 31)。	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 2.01 (d, 3H), 6.38 (q, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS m/z = 494.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C11] = 4.324 min.
6	 对映体 2	HPLC 方法 C34; 4-氨基-7-(1-(1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例 31)。	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 2.01 (d, 3H), 6.38 (q, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS m/z = 494.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C11] = 7.111 min.

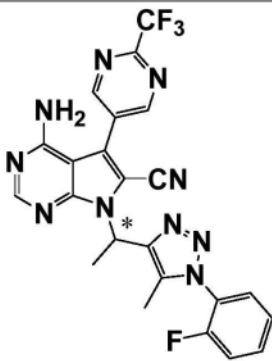
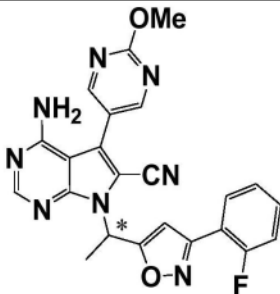
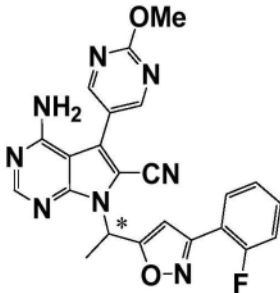
[0877]

7	 <p>对映体 1</p>	HPLC 方法 C25B; 4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例 32)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 2.00 (d, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 512.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C8] = 2.672 min.
8	 <p>对映体 2</p>	HPLC 方法 C25B; 4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例 32)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 2.00 (d, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.00-7.25 (br s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 512.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C8] = 3.283 min.
9	 <p>对映体 1</p>	HPLC 方法 C23A; 4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例 28)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : 2.06 (d, 3H), 6.53 (q, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.20 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 495.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C6] = 2.270 min.

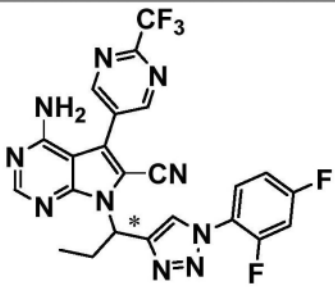
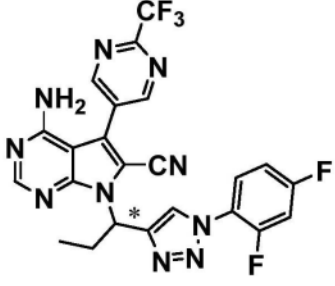

[0878]

10	 <p>对映体 2</p>	HPLC 方法 C23A; 4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例 28)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.06 (d, 3H), 6.52 (q, 1H), 7.21 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.20 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 495.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C6] = 4.536 min.
11	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法C21; 4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例33)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.07 (d, 3H), 6.53 (q, 1H), 7.25-7.38 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.20 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 513.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C5] = 2.393 min
12	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法C32; 4-氨基-7-(1-(1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例34)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.07 (s, 3H), 2.12 (d, 3H), 6.58 (m, 1H), 7.18 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.20 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 509.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C16A] = 5.733 min

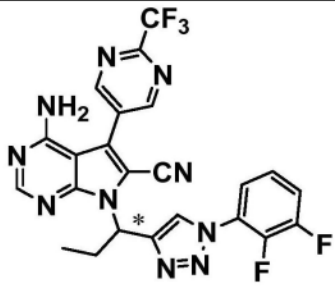
[0879]

13	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法C32; 4-氨基-7-(1-(1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例34)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 2.06 (s, 3H), 2.12 (d, 3H), 6.58 (m, 1H), 7.19 (br s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.20 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 509.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C16A] = 6.505 min
14	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法F7; 4-氨基-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例39)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 2.18 (d, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.58 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.78 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 457.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 F4] = 9.189 min
15	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法F7; 4-氨基-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例39)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 2.18 (d, 3H), 4.11 (s, 3H), 6.58 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.78 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 457.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 F4] = 13.190 min

[0880]

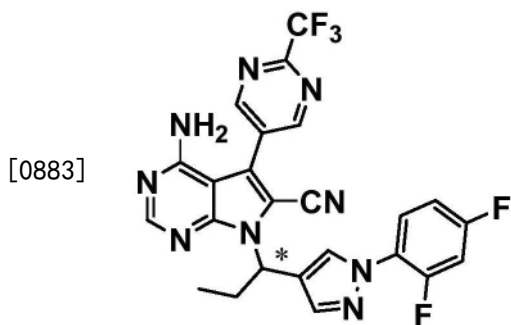
16	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法H1; 4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例38)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 1.04 (t, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 5.36 (br s, 2H), 6.40 (t, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.15 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 H2] = 3.613 min
17	 <p>对映体 2</p>	HPLC 方法 H1;4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例 38)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 1.04 (t, 3H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 5.36 (br s, 2H), 6.40 (t, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.15 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 H2] = 5.132 min
18	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法C21;4-氨基-7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例36)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.92 (t, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 6.29 (t, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527.0 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C9] = 2.133 min

[0881]

19	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法C21; 4-氨基-7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(实施例36)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.92 (t, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 6.30 (t, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 527.0 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C9] = 2.558 min
----	--	---	--

[0882] 实施例20和21: 4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-

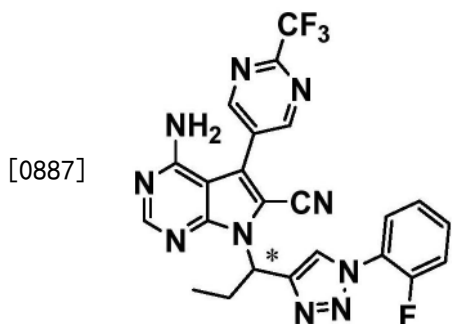
(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈,对映体1和2



[0884] 在 $N_2$ 下,向6-溴-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例51,150mg,0.25mmol)在NMP(2mL)中的混合物加入 $Zn(CN)_2$ (59mg,0.5mmol)、dppf(14mg,0.025mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (23mg,0.025mmol),并将反应物在微波辐射下在155℃下加热1.5小时。将冷却的混合物用水(25mL)稀释,并将混合物用DCM(15mL×4)萃取。将合并的有机层干燥( $Na_2SO_4$ ),过滤,减压蒸发滤液。通过制备型HPLC纯化残余物,用MeCN的水(0.1%TFA)溶液从55%至65%洗脱,得到4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(90mg,68%),为黄色固体。通过手性HPLC方法E8进一步纯化该固体,得到实施例20,对映体1。 $^1H$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):0.86(t,3H),2.53(m,2H),6.10(m,1H),7.17(br s,2H),7.24(t,1H),7.53(t,1H),7.76(m,2H),8.24(s,1H),8.38(s,1H),9.21(s,2H)。LCMS  $m/z$ =526.2[MH] $^+$ ;RT[HPLC方法C17]=3.301min。

[0885] 进一步洗脱得到实施例21,对映体2。 $^1H$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):0.86(t,3H),2.53(m,2H),6.10(m,1H),7.17(br s,2H),7.24(t,1H),7.53(t,1H),7.76(m,2H),8.24(s,1H),8.38(s,1H),9.21(s,2H)。LCMS  $m/z$ =526.2[MH] $^+$ ;RT[HPLC方法C17]=7.568min。

[0886] 实施例22和23:4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈,对映体1和2

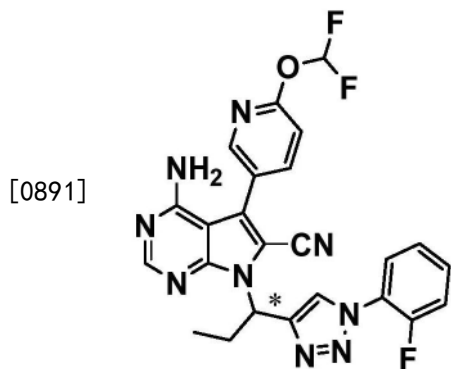


[0888] 向6-溴-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例52,3.3g,6.238mmol)的DMF(30mL)溶液中加入 $Zn(CN)_2$ (1.04g,8.82mmol)、dppf(0.65g,1.176mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (0.57g,0.624mmol)并将反应物在微波反应器中在 $N_2$ 下在140℃下搅拌2小时。将冷却的混合物浓缩并用EtOAc(150mL)稀释。将有机溶液用盐水(2×100mL)洗涤,干燥( $Na_2SO_4$ )并真空浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(1.7g,56%),为白色固体。通过手性HPLC方法C20B进一步纯化化合物,得到实施例23,对映体1。 $^1H$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):0.92

(t, 3H), 2.57-2.62 (m, 2H), 6.30 (t, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS  $m/z = 509.2$  [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC方法 C5] = 2.143min.

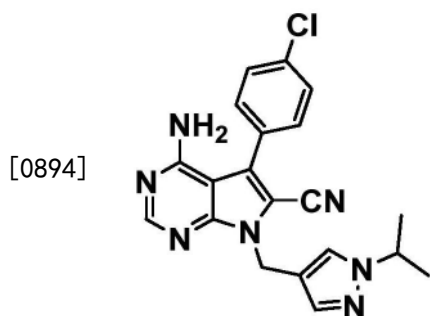
[0889] 进一步洗脱得到实施例23, 对映体2. <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.92 (t, 3H), 2.57-2.62 (m, 2H), 6.30 (t, 1H), 7.22 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS  $m/z = 509.2$  [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC方法 C5] = 2.585min.

[0890] 实施例24: 4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 单一对映体



[0892] 将氰化铜 (32mg, 0.35mmol) 加入到6-溴-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 单一对映体 (实施例55, 66mg, 0.12mmol) 的DMF (1mL) 溶液中, 并且反应用N<sub>2</sub>脱气, 且在微波辐射下在165℃加热1小时。将冷却的反应物用DCM (30mL) 稀释, 加入30%NH<sub>4</sub>OH并将混合物剧烈搅拌45分钟。分离各相, 水相用DCM萃取, 合并的有机萃取物用30%NH<sub>4</sub>OH (30mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 真空浓缩。将橙色油状物悬浮在DCM/庚烷中, 减压蒸发, 得到橙色固体。将其通过HPLC纯化, 得到标题化合物 (27mg, 44%)。 <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.92 (t, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS  $m/z = 506.3$  [MH]<sup>+</sup>

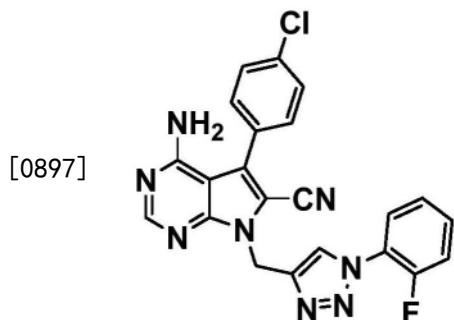
[0893] 实施例25: 4-氨基-5-(4-氯苯基)-7-{[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈



[0895] 向6-溴-5-(4-氯苯基)-7-{[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (实施例43, 0.15g, 0.34mmol) 的DMF (3mL) 溶液中加入Zn(CN)<sub>2</sub> (40mg, 0.50mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (31mg, 0.034mmol) 和dppf (38mg, 0.068mmol) 并将反应物在140℃下搅拌3小时。将冷却的混合物用水稀释, 然后用EtOAc萃取, 将有机相用盐水洗涤, 干燥并蒸发。

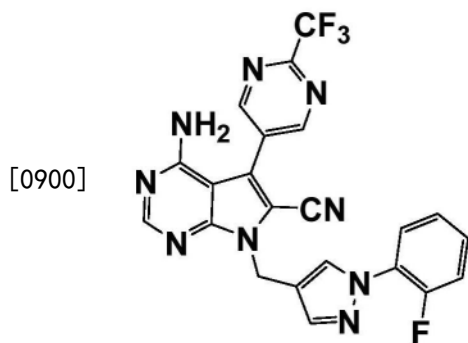
通过制备型HPLC纯化粗产物,得到标题化合物(25.6mg,19%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): 1.35(d,6H),4.46(m,1H),5.34(s,2H),7.42(s,1H),7.54(d,2H),7.62(d,2H),7.76(s,1H),8.35(s,1H).LCMS m/z=392.2[MH]<sup>+</sup>

[0896] 实施例26:4-氨基-5-(4-氯苯基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈



[0898] 在Ar下吹扫在微波小瓶中的6-溴-5-(4-氯苯基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例56,20mg,0.04mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub>(4.71mg,0.04mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(1.84mg,0.002mmol)和TFP(1.40mg,0.006mmol)在DMF(0.4mL)中的混合物。然后在微波辐射下将反应物在90℃下加热18小时。将冷却的混合物通过Celite®过滤,滤液通过硅胶柱色谱纯化,用MeOH:DCM(0:100至5:95)洗脱,得到标题化合物(4.6mg,26%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>):5.10(s,2H),5.45(br s,2H),7.28-7.58(m,7H),7.92(m,1H),8.28(s,1H),8.50(s,1H).LCMS m/z=445.1[MH]<sup>+</sup>

[0899] 实施例27:4-氨基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈

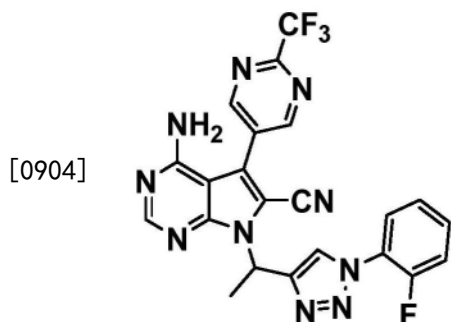


[0901] 在微波辐射下,在140℃下,将6-溴-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例40,1.5g,2.81mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub>(660mg,5.63mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(258mg,0.281mmol)、dppf(306mg,0.563mmol)和DMF(15mL)的混合物在N<sub>2</sub>下搅拌1小时。将冷却的混合物减压浓缩,得到残余物,将其通过硅胶柱纯化(用DCM:MeOH=10:1洗脱),得到标题化合物(500mg,收率:37.1%),为棕色固体。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):5.54(s,2H),7.18(br s,2H),7.32-7.47(m,3H),7.76(m,1H),7.79(s,1H),8.26(d,1H),8.41(s,1H),9.21(s,2H).LCMS m/z=480.0[MH]<sup>+</sup>

[0902] 通过硅胶柱进一步纯化固体物质(用50-100%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>梯度洗脱),得到所需产物,为浅黄色固体,将其在乙醇中浆化。将浆液冷却1小时,并通过真空过滤收集,用最少量的冷乙醇洗涤。在高真空下干燥过夜后,得到标题化合物,为结晶固体(415mg,30.8%)。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 5.55 (s, 2H), 7.19 (br s, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS  $m/z$  = 480.0 [MH] $^+$

[0903] 实施例28: 4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈



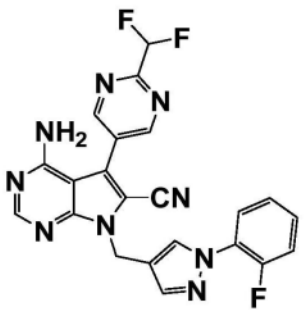
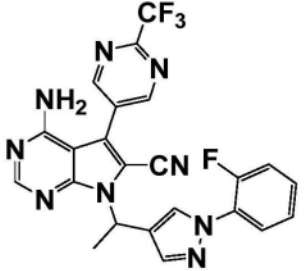
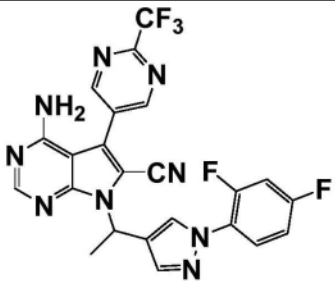
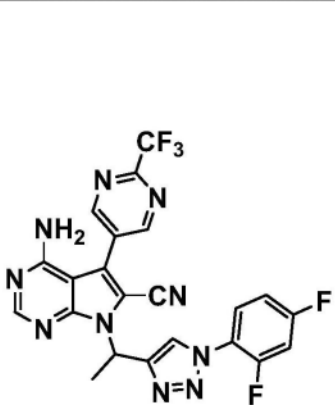
[0905] 在 $\text{N}_2$ 下,向6-溴-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例44, 0.2g, 0.36mmol)的DMF (6mL)溶液中加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (64mg, 0.55mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (33mg, 0.036mmol)和dppf (40mg, 0.072mmol)并且在微波辐射下在140℃下搅拌反应物1.5小时。将冷却的混合物在水和EtOAc之间分配,分离各层,有机相用盐水洗涤,干燥并减压蒸发。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到标题化合物(110mg, 61.8%)。LCMS  $m/z$  = 495.1 [MH] $^+$

[0906] 实施例29至36

[0907] 根据与实施例28中所述的程序类似的程序,由适当的溴原料制备以下实施例。

实施 例编 号	结构	起始材料	分析数据
[0908] 29 <sup>a</sup>		6-溴-7-{[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 41)	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 5.53 (s, 2H), 7.00-7.30 (m, 3H), 7.53 (t, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.21 (s, 2H). LCMS $m/z$ = 498.2 [MH] $^+$

[0909]

30 <sup>a</sup>		6-溴-5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (实施例 42)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5.52 (s, 2H), 6.94-7.50 (m, 6H), 7.74-7.78 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.11 (s, 2H).  LCMS <i>m/z</i> = 462.2 [MH] <sup>+</sup>
31		6-溴-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (实施例 47)	LCMS <i>m/z</i> = 512.2 [MH] <sup>+</sup>
32		6-溴-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (实施例 48)	LCMS <i>m/z</i> = 512.0 [MH] <sup>+</sup>
33		6-溴-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (实施例 45)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 2.06 (d, 3H), 6.53 (q, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.21 (s, 2H).  LCMS <i>m/z</i> = 513.1 [MH] <sup>+</sup>

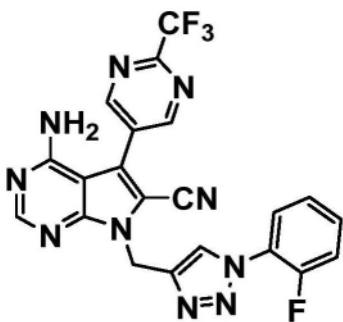
[0910]

34		6-溴-7-{1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例49)	LCMS $m/z$ = 509.1 [MH] <sup>+</sup>
35		6-溴-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例52)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ): 0.93 (t, 3H), 2.60 (m, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.30-7.65 (m, 5H), 7.80 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.24 (s, 2H). LCMS $m/z$ = 509.1 [MH] <sup>+</sup>
36 <sup>a</sup>		6-溴-7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例54)	LCMS $m/z$ = 527.0 [MH] <sup>+</sup>

[0911] 使用<sup>a</sup>NMP代替DMF作为反应溶剂。

[0912] 实施例37: 4-氨基-7-{{[1-(2-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈

[0913]



[0914] 步骤1: 向N'-(7-((1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备60, 500mg, 1.02mmol)的二噁烷(10mL)溶液中加入

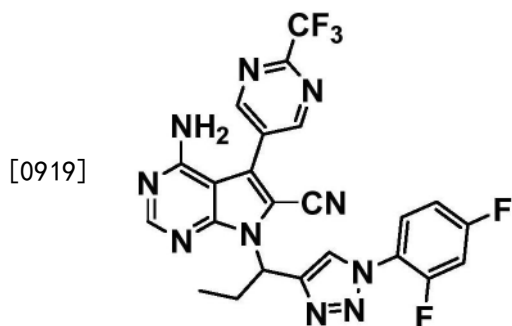
入H<sub>2</sub>O (2mL)、2-(三氟甲基)嘧啶-5-基硼酸(391mg, 2.04mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (75mg, 0.102mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (282mg, 2.04mmol)并将反应物在N<sub>2</sub>下在100℃下搅拌5小时。过滤冷却的混合物,浓缩滤液。将残余物用EtOAc (150mL)稀释,将溶液用盐水(2x150mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用MeOH:DCM(1:20)洗脱,得到N'-(7-((1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒,为黄色固体(300mg, 57%)。LCMS m/z=511.2[MH]<sup>+</sup>

[0915] 步骤2:向N'-(7-((1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(步骤1, 300mg, 0.588mmol)的MeOH(5mL)溶液加入NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O(5mL),在密封管中将反应物在70℃下搅拌18小时。将冷却的混合物浓缩,得到棕色固体(240mg, 90%)。

[0916] 步骤3:在1分钟内向在冰冷冷却的步骤2的固体的DMF(4mL)溶液中分批加入NBS(103mg, 0.578mmol),然后将混合物温热至室温并搅拌18小时。将混合物真空浓缩,粗产物通过硅胶柱色谱纯化,用MeOH:DCM(1:20)洗脱,得到标题化合物,为黄色固体(140mg, 50%)。LCMS m/z=511.2[MH]<sup>+</sup>

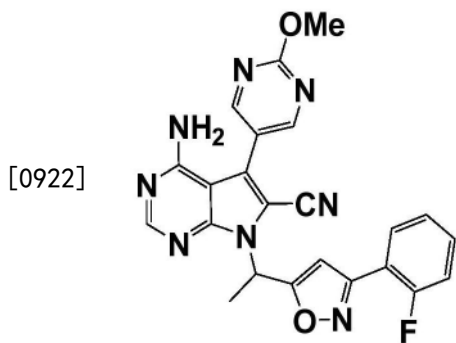
[0917] 步骤4:在微波小瓶中,向步骤3的化合物(140mg, 0.262mmol)的DMF(4mL)溶液中加入CuCN(71mg, 0.787mmol)。将溶液用N<sub>2</sub>脱气2分钟,然后在微波辐射下将反应物在160℃加热2小时。过滤冷却的反应物并真空浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到标题化合物,为白色固体(9.4mg, 7%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 5.83(s, 2H), 7.33-7.49(m, 2H), 7.52-7.62(m, 1H), 7.82(m, 1H), 8.38(s, 1H), 8.51(d, 1H), 9.19(s, 2H)。LCMS m/z=481.1[MH]<sup>+</sup>

[0918] 实施例38:4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲脒



[0920] 在145℃下,将6-溴-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例53, 170mg, 0.29mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub> (137mg, 1.17mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (40mg, 0.044mmol)和dppf (48mg, 0.087mmol)的DMF(3mL)溶液在微波辐射下搅拌2小时。减压蒸发冷却的混合物,得到残余物,其通过硅胶柱色谱纯化,用MeOH:DCM(0:100至10:90)洗脱,得到所需化合物,为棕色固体(80mg, 52.44%)。LCMS m/z=527.0[MH]<sup>+</sup>

[0921] 实施例39:4-氨基-7-{(1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲脒



[0923] 步骤1:向4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备71,1.2g,4.285mmol)的DMF(8mL)溶液中加入18-冠-6(1.13g,4.285mmol)、 $K_2CO_3$ (1.18g,8.571mmol)和5-(1-氯乙基)-3-(2-氟苯基)异噁唑(制备128,1.34g,4.714mmol)。将混合物在60℃下搅拌2小时,真空蒸发至干,用EtOAc(80mL)稀释并用盐水(2×100mL)洗涤,干燥( $Na_2SO_4$ )并浓缩。将残余物在20g硅胶柱上纯化,用MeOH:DCM(1:30)洗脱,得到5-[1-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-3-(2-氟苯基)异噁唑(1.42g,71%),为橙色固体。LCMS  $m/z=468.9[MH]^+$

[0924] 步骤2:向步骤1的化合物(1.42g,3.04mmol)的二噁烷(15mL)溶液中加入 $NH_3 \cdot H_2O$ (5mL)。将混合物在90℃下在密封管中搅拌过夜,然后蒸发至干,得到1-{1-[3-(2-氟苯基)异噁唑-5-基]乙基}-3-碘-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺,为白色固体(1.3g,97.0%),将其用于步骤3。LCMS  $m/z=450.0[MH]^+$

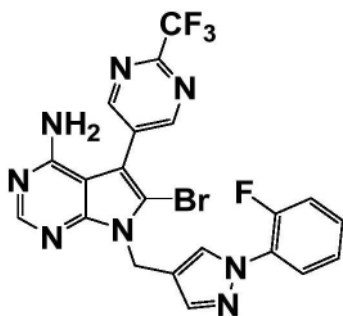
[0925] 步骤3:向步骤2的化合物(1.3g,2.895mmol)的二噁烷(16mL)溶液中加入 $H_2O$ (4mL)、2-甲氧基嘧啶-5-基硼酸(0.54g,3.474mmol)、 $PdCl_2(pddf) \cdot DCM$ (0.21g,0.289mmol)和 $K_2CO_3$ (0.8g,5.790mmol)并将混合物在 $N_2$ 下在90℃下搅拌3小时。过滤反应混合物,真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用MeOH:DCM(1:20)洗脱,得到7-{1-[3-(2-氟苯基)异噁唑-5-基]乙基}-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺,为棕色固体(0.77g,收率61%),将其用于步骤4。LCMS  $m/z=432.1[MH]^+$

[0926] 步骤4:向步骤3的化合物(0.77g,1.786mmol)的DMF(15mL)溶液中分批加入NBS(0.35g,1.965mmol)。将混合物在0℃搅拌过夜,浓缩并用EtOAc(80mL)稀释。将有机层用盐水(2×70mL)洗涤,干燥( $Na_2SO_4$ )并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用MeOH:DCM(1:20)洗脱,得到5-(4-氨基-6-溴-7-{1-[3-(2-氟苯基)异噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)嘧啶-2-醇,为棕色固体(0.56g,62%),其用于步骤5。LCMS  $m/z=510.0,512.0[MH]^+$

[0927] 步骤5:向在微波小瓶中的来自步骤4的化合物(560mg,1.1mmol)的DMF(15mL)溶液中加入 $Zn(CN)_2$ (193mg,1.65mmol)、dppf(123mg,0.22mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (100mg,0.11mmol)。在140℃下,将混合物在微波反应器中在 $N_2$ 气氛下搅拌2小时。浓缩混合物并用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(2×100mL)洗涤,干燥( $Na_2SO_4$ )并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到标题化合物(92.9mg,18%),为黄色固体。 $^1H$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ):2.06(s,3H),4.00(s,3H),6.51(m,1H),6.98-7.17(m,3H),7.32-7.45(m,2H),7.60(m,1H),7.89(m,1H),8.34(s,1H),8.74(s,2H)。LCMS  $m/z=457.2[MH]^+$

[0928] 实施例40:6-溴-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0929]



[0930] 在0℃下,向7- {[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例57,13g,28.6mmol)和DCM(130mL)的混合物分批加入NBS(5.09g,28.6mmol),并将混合物在0℃下搅拌60分钟。淬灭反应(5%NaHCO<sub>3</sub>溶液),用DCM(150mL×3)萃取,洗涤(盐水,100mL×1),干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空除去溶剂。通过硅胶柱(用DCM:MeOH=20:1洗脱)纯化残余物,得到标题化合物(13g,86%),为黄色固体。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):5.54(s,2H),5.65(br s,2H),7.19-7.29(m,3H),7.81-7.82(m,2H),8.16(m,1H),8.44(s,1H),9.06(s,2H).LCMS m/z=532.9[MH]<sup>+</sup>

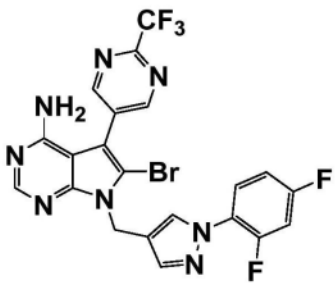
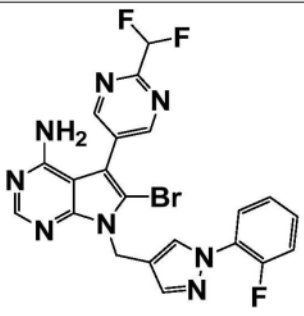
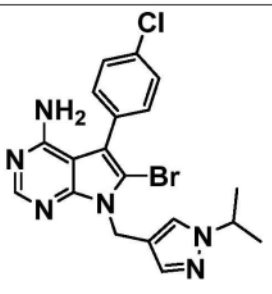

[0931] 实施例41至55

[0932] 按照与实施例40中所述的程序类似的程序,由适当的吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺起始材料制备以下实施例。

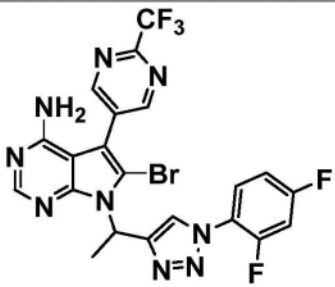

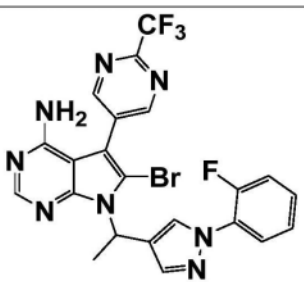
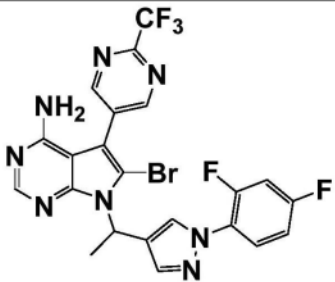
[0933]

实施 例编 号	结构	起始材料	分析数据

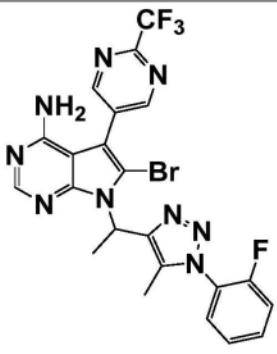
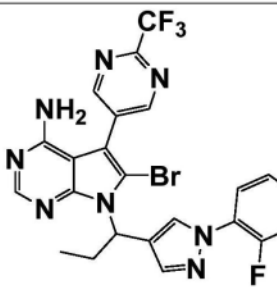
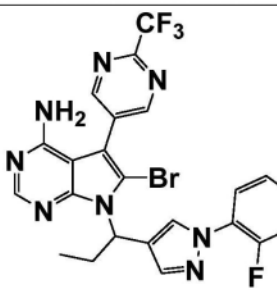
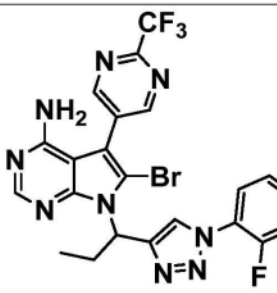
[0934]

41		7-{[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例279)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5.46 (s, 2H), 6.66 (br s, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.70-7.85 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.06 (s, 2H).  LCMS <i>m/z</i> = 550.9 和 552.9 [MH] <sup>+</sup>
42		5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例204)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 5.46 (s, 2H), 6.61 (br s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.98 (s, 2H).  LCMS <i>m/z</i> = 515.1和 517.1 [MH] <sup>+</sup>
43		5-(4-氯苯基)-7-{[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例254)	LCMS <i>m/z</i> = 447.1 [MH] <sup>+</sup>
44		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例216)	LCMS <i>m/z</i> = 548.1和 550.0 [MH] <sup>+</sup>

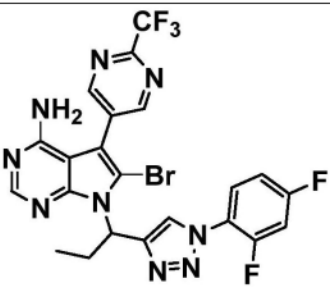
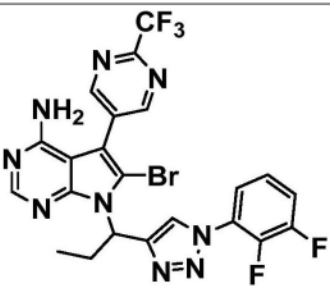
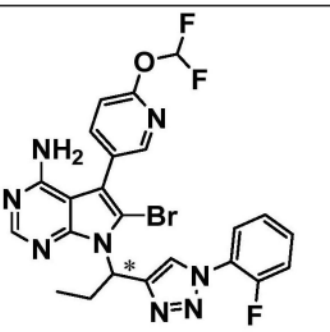
[0935]

45		7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例217)	LCMS $m/z$ = 566.0和568.0 $[MH]^+$
46		5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例205)	$^1H$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 2.08 (d, 3H), 6.26 (br s, 1H), 6.54 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.25-7.50 (m, 3H), 7.75 (m, 2H), 8.20 (m, 2H), 8.98 (s, 2H).  LCMS $m/z$ = 529.1和531.1 $[MH]^+$
47		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例277)	LCMS $m/z$ = 547.0和549.0 $[MH]^+$
48		7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例275)	LCMS $m/z$ = 564.9 and 566.9 $[MH]^+$

[0936]

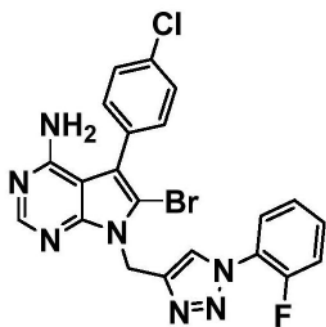
49		7-{1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例273)	LCMS $m/z$ 562.0 $[MH]^+$
50		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例271)	LCMS $m/z$ = 561.0 和 563.0 $[MH]^+$
51		7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例274)	$^1H$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) 0.84 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 5.98 (br s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.25-7.40 (br s, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.11 (s, 2H). LCMS $m/z$ = 579.0 和 581.1 $[MH]^+$
52		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例224)	$^1H$ NMR (400MHz, $CDCl_3$ ) 1.03 (t, 3H), 2.65 (m, 2H), 5.19 (br s, 2H), 6.27 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.41(m, 1H), 9.11 (s, 2H). LCMS $m/z$ = 562.0 $[MH]^+$

[0937]

53		7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例235)	LCMS $m/z$ = 580.1 [MH] <sup>+</sup>
54		7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例187/188, 步骤1)	LCMS $m/z$ = 580.0 [MH] <sup>+</sup>
55	 单一对映体	(+)-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体2(实施例142)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.86 (t, 3H), 2.48-2.55 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.67 (s, 1H). LCMS $m/z$ = 561.1 [MH] <sup>+</sup>

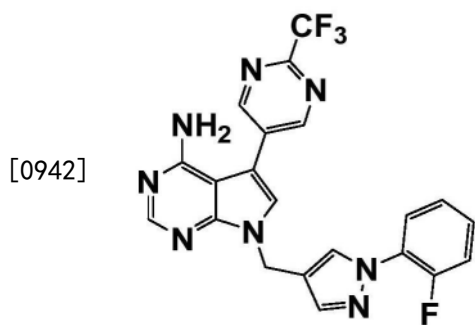
[0938] 实施例56: 6-溴-5-(4-氯苯基)-7-{{1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[0939]



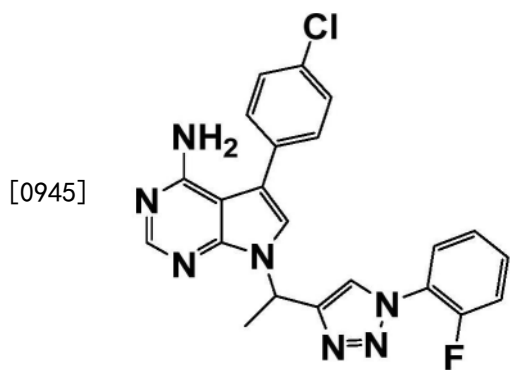
[0940] 将CuI (19.6mg, 0.102mmol)、Hünig碱 (0.33mL, 1.85mmol) 和2-氟苯基叠氮化物 (35.6mg, 0.259mmol) 加入到6-溴-5-(4-氯苯基)-7-(丙-2-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备76, 67mg, 0.19mmol)的t-BuOH (0.5mL) 和甲苯 (2mL) 的悬浮液中, 并将反应物在室温下搅拌18小时。加入NH<sub>4</sub>OH (20mL) 并将混合物用EtOAc (3×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并减压蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物, 得到标题化合物 (26mg, 28%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5.20 (br s, 2H), 5.78 (s, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 5H), 7.94 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.36 (m, 1H)。LCMS  $m/z$  = 499.9 [MH]<sup>+</sup>

[0941] 实施例57: 7- {[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0943] 在85℃下,将7-((1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备55,17g,39.2mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(16g,58.8mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.43g,1.96mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13.5g,98mmol)在DMF(170mL)和水(17mL)中的混合物在N<sub>2</sub>下搅拌6小时。将所得混合物过滤并浓缩,得到黑色固体,将其通过硅胶柱纯化,用石油醚:EtOAc(2:1)洗脱,得到标题化合物(13g,73%),为浅黄色固体。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):5.25(br s,2H),5.45(s,2H),7.20-7.30(m,3H),7.76(s,1H),7.86(m,1H),8.00(s,1H),8.10(d,1H);8.48(s,1H),9.03(s,2H)。LCMS m/z=455.1[MH]<sup>+</sup>

[0944] 实施例58: 5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

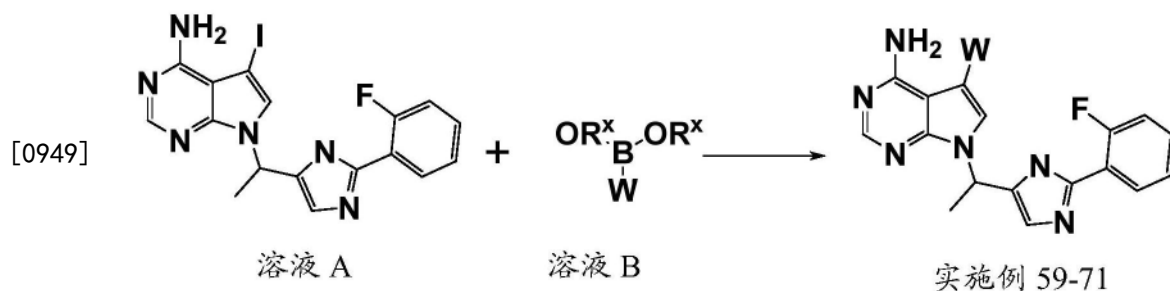


[0946] 向搅拌的7-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备77,800mg,2.70)在甲苯(24mL)和tBuOH(8mL)中的溶液中加入CuI(283mg,1.49mmol)、DIPEA(0.29mL,1.69mmol),然后将混合物在冰中冷却。加入1-叠氮基-2-氟苯(676mg,4.87mmol)并将反应物在室温下搅拌16小时。将混合物通过Celite®过滤,用EtOAc洗涤,并将滤液真空浓缩。将固体用水稀释,用EtOAc萃取,将合并的有机萃取物用水洗涤,然后用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗化合物,用EtOAc:己烷(60:40)洗脱,得到标题化合物,为浅黄色固体(550mg,46.9%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):1.91(d,3H),6.12-6.22(br s,2H),6.31(m,1H),7.42-7.59(m,8H),7.80(m,1H),8.19(s,1H),8.66(s,1H)。LCMS m/z=434.0[MH]<sup>+</sup>

[0947] 实施例59至71

[0948] 使用下述九步反应方案,通过钯催化的硼酸交联7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备57)和13种不同的硼酸或酯来制备实

施例59-71。



[0950] 1. 制备0.3M的硼酸或酯单体在二噁烷:EtOH:H<sub>2</sub>O (7:3:2) 的脱气混合物中的溶液 (溶液B)。

[0951] 2. 制备0.2M的7- {1- [2- (2-氟苯基) -1H-咪唑-5-基] 乙基} -5-碘-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-胺 (制备57) 在二噁烷:EtOH:H<sub>2</sub>O (7:3:2) 的脱气混合物中的溶液 (溶液A)。

[0952] 3. 在脱气蒸馏水中制备10mL 2M的Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液 (溶液C)。

[0953] 4. 在氩气吹扫条件下, 向每个反应小瓶中加入500μL溶液A (1.5当量, 150μmol), 接着加入500μL溶液B (1当量, 100μmol)。

[0954] 5. 向每个小瓶中加入150μL (3eq, 300μmol) 溶液C。

[0955] 6. 在氩气流下将Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1当量, 10μmol, 12mg) 作为固体分配。

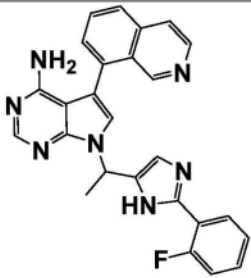
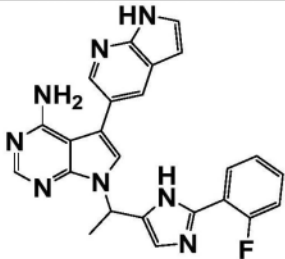
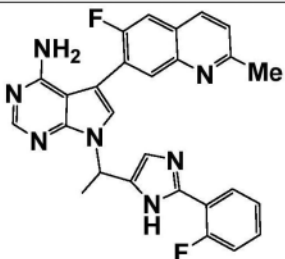
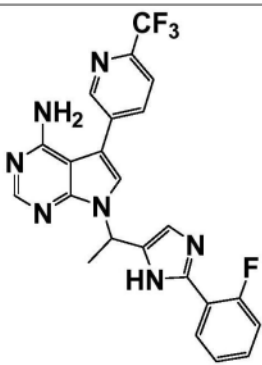
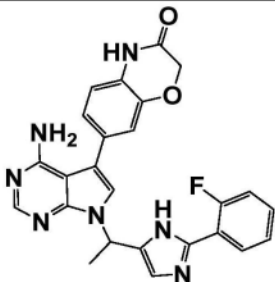
[0956] 7. 将每个反应小瓶在100℃下搅拌16小时。

[0957] 8. 过滤反应物并在热探测器 (1小时、5托和45℃) 中蒸发溶剂。

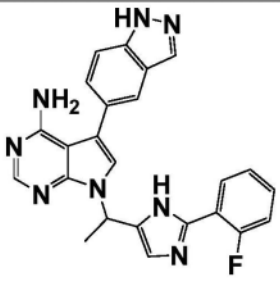
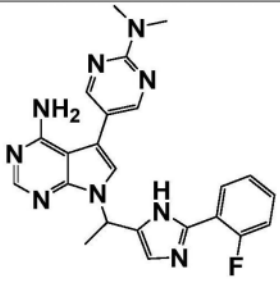
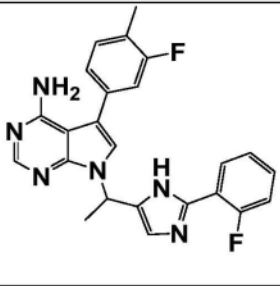
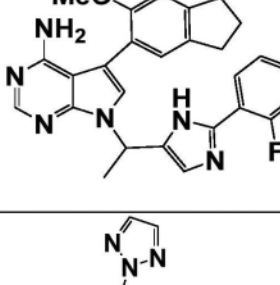
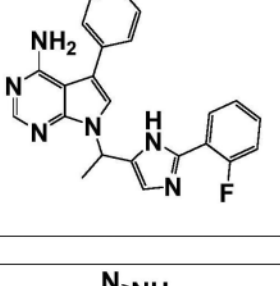
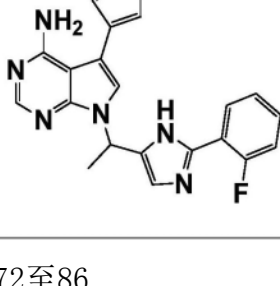
[0958] 9. 向粗产物中加入1mL DMSO。用DMSO将10μL DMSO溶液稀释至200μL以用于QC分析, 并将剩余量用于制备型HPLC, 得到标题化合物。

实施 例编 号	结构	纯化方法	分析数据
59		HPLC 方法 N1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.43 分钟 LCMS <i>m/z</i> = 447.25 [MH] <sup>+</sup>
60		HPLC 方法 L2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.29 分钟 LCMS <i>m/z</i> = 389.25 [MH] <sup>+</sup>

[0960]

61		HPLC 方法 P1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.32 分钟  LCMS $m/z$ = 450.27 [MH] <sup>+</sup>
62		HPLC 方法 P1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.35 分钟  LCMS $m/z$ = 439.29 [MH] <sup>+</sup>
63		HPLC 方法 P1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.38 分钟  LCMS $m/z$ = 482.29 [MH] <sup>+</sup>
64		HPLC 方法 N1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.44 分钟  LCMS $m/z$ = 468.27 [MH] <sup>+</sup>
65		HPLC 方法 N1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.34 分钟  LCMS $m/z$ = 470.3 [MH] <sup>+</sup>

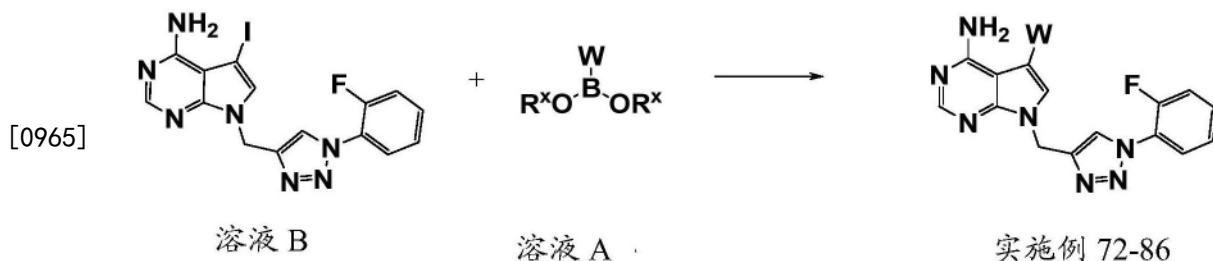
[0961]

66		HPLC 方法 L2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.34 分钟  LCMS $m/z$ = 439.29 [MH] <sup>+</sup>
67		HPLC 方法 N1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.36 分钟  LCMS $m/z$ = 444.32 [MH] <sup>+</sup>
68		HPLC 方法 P1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.49 分钟  LCMS $m/z$ = 431.3 [MH] <sup>+</sup>
69		HPLC 方法 L2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.46 分钟  LCMS $m/z$ = 466.27 [MH] <sup>+</sup>
70		HPLC 方法 P1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.46 分钟  LCMS $m/z$ = 466.27 [MH] <sup>+</sup>
71		HPLC 方法 L2	RT [HPLC M1] = 1.24 分钟  LCMS $m/z$ = 389.26 [MH] <sup>+</sup>

[0962]

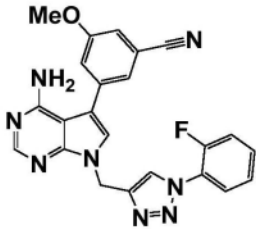
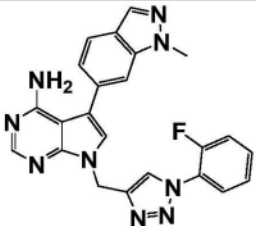
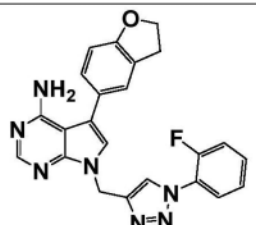
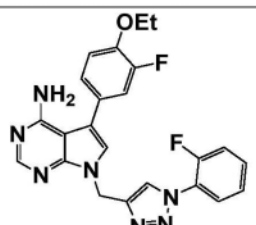
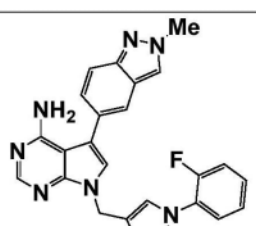
[0963] 实施例72至86

[0964] 通过钯催化的硼酸交叉偶联7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备41)和15种不同的硼酸或酯,使用下述八步反应方案制备实施例72-86。

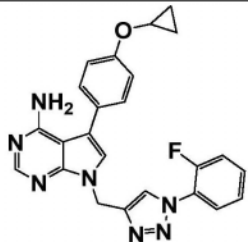
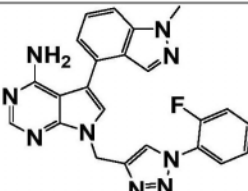
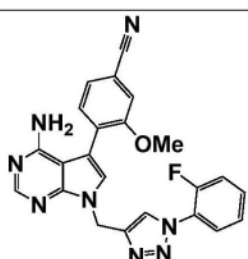
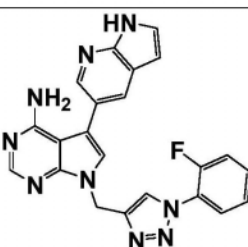
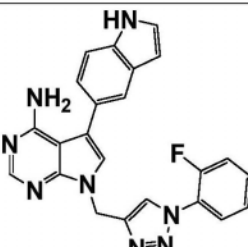
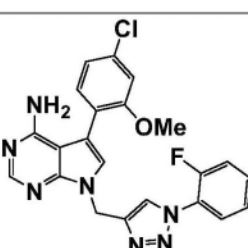


- [0966] 1. 制备0.2M的硼酸或酯单体在DMF:H<sub>2</sub>O (4:1) 的脱气混合物中的溶液(溶液A)。
- [0967] 2. 制备0.2M的7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备41)在DMF:H<sub>2</sub>O (4:1) 的脱气混合物中的溶液(溶液B)。
- [0968] 3. 在氩气吹扫条件下,向每个反应小瓶中加入500μL溶液A (1当量,100μmol),接着加入500μL溶液B (1当量,100μmol)。
- [0969] 4. 向每个小瓶中加入98mg (3当量,300μmol) 无水Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。
- [0970] 5. 在氩气流下分配PdCl<sub>2</sub>(dppf) • DCM (0.17当量,17μmol,约15mg)。
- [0971] 6. 将每个反应小瓶在100℃下搅拌16小时。
- [0972] 7. 过滤反应物并在热探测器 (1小时、5托和45℃) 中蒸发溶剂。
- [0973] 8. 向粗产物中加入1mL DMSO。用DMSO将10μL DMSO溶液稀释至200μL以用于QC分析,并将剩余量通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物。

[0974]

实施例编号	结构	纯化方法	分析数据
72		HPLC 方法N2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.48 min LCMS $m/z$ = 441.3 [MH] <sup>+</sup>
73		HPLC 方法 N2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.45 min LCMS $m/z$ = 440.32 [MH] <sup>+</sup>
74		HPLC 方法 N2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.46 min LCMS $m/z$ = 428.27 [MH] <sup>+</sup>
75		HPLC 方法 N2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.52 min LCMS $m/z$ = 448.27 [MH] <sup>+</sup>
76		HPLC 方法 N2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.41 min LCMS $m/z$ = 440.32 [MH] <sup>+</sup>

[0975]

77		HPLC 方法 P1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.53 min LCMS $m/z$ = 442.27 [MH] <sup>+</sup>
78		HPLC 方法 P1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.44 分钟 LCMS $m/z$ = 440.28 [MH] <sup>+</sup>
79		HPLC 方法 P1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.45 min LCMS $m/z$ = 441.3 [MH] <sup>+</sup>
80		HPLC 方法 N1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.39 min LCMS $m/z$ = 426.28 [MH] <sup>+</sup>
81		HPLC 方法 N1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.44 min LCMS $m/z$ = 425.3 [MH] <sup>+</sup>
82		HPLC 方法 N1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.51 min LCMS $m/z$ = 450.23 [MH] <sup>+</sup>

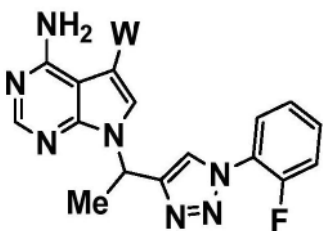
[0976]

83		HPLC 方法 N2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.75 min LCMS $m/z$ = 452.27 [MH] <sup>+</sup>
84		HPLC 方法 N2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.48 min LCMS $m/z$ = 441.25 [MH] <sup>+</sup>
85		HPLC 方法 N1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.46 min LCMS $m/z$ = 416.28 [MH] <sup>+</sup>
86		HPLC 方法 N2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.44 min LCMS $m/z$ = 440.28 [MH] <sup>+</sup>

[0977] 实施例87至100

[0978] 根据以下程序制备以下通用结构的化合物：。

[0979]

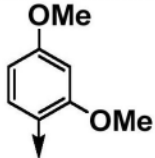
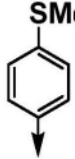
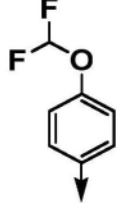
[0980] 1. 制备0.2M的适当硼酸在DMF:H<sub>2</sub>O (4:1) 的脱气混合物中的溶液(溶液A)。[0981] 2. 制备0.2M的7- {1- [1- (2-氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 乙基} -5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备42)在DMF:H<sub>2</sub>O (4:1) 的脱气混合物中的溶液(溶液B)。

[0982] 3. 在Ar下,向每个反应小瓶中加入500μL溶液A (1当量,100μmol),然后加入500μL溶液B (1当量,100μmol)。

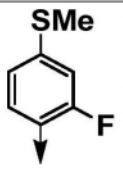
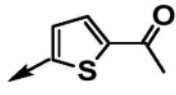
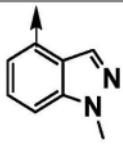
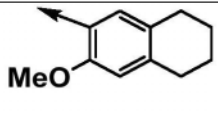
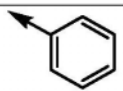
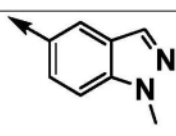
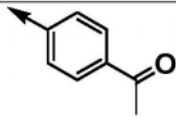
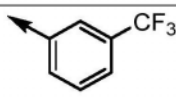
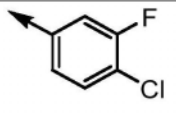
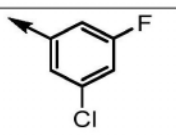
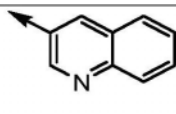
[0983] 4. 向每个小瓶中加入98mg (3当量,300μmol) 无水Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。[0984] 5. 在Ar下分配PdCl<sub>2</sub> (dppf) • DCM (0.17当量,17μmol,约15mg)。

- [0985] 6. 将每个反应小瓶在100℃下搅拌16小时。
- [0986] 7. 过滤反应物并真空蒸发溶剂。
- [0987] 8. 将DMSO (1mL) 加入到粗产物中, 并通过制备型HPLC纯化溶液, 得到所需化合物。

[0988]

实施例 编号	基团 W 的结构	纯化方法	分析数据
87		HPLC方法L1	LCMS $m/z$ = 460.22 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法 M1] = 1.47 min
88		HPLC方法K1	LCMS $m/z$ = 446.31 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法 M1] = 1.56 min
89		HPLC方法K1	LCMS $m/z$ = 466.27 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法 M1] = 1.55 min

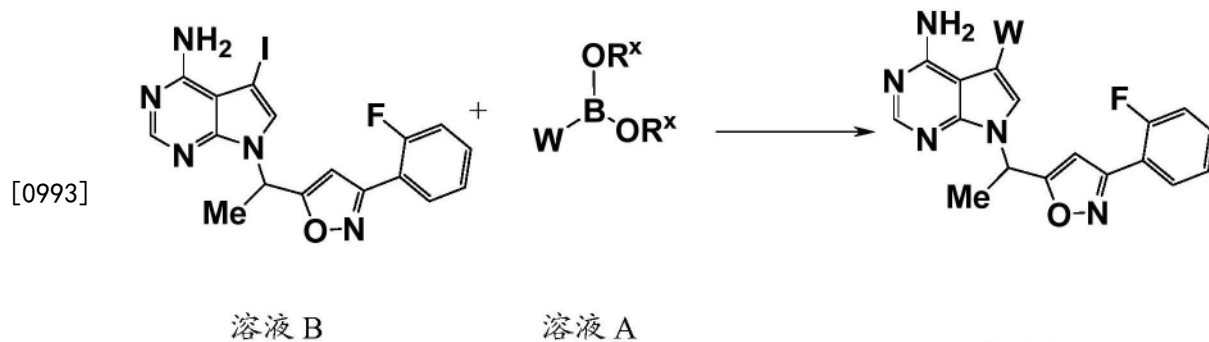
[0989]

90		HPLC方法L1	LCMS $m/z$ = 464.18 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法M1] = 1.57 min
91		HPLC方法L1	LCMS $m/z$ = 448.18 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法M1] = 1.51 min
92		HPLC方法L1	LCMS $m/z$ = 454.23 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法M1] = 1.47 min
93		HPLC方法L1	LCMS $m/z$ = 484.26 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法M1] = 1.61 min
94		HPLC方法J1	LCMS $m/z$ = 400.29 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法M1] = 1.49 min
95		HPLC方法L1	LCMS $m/z$ = 454.36 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法M1] = 1.46 min
96		HPLC方法K1	LCMS $m/z$ = 442.24 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法M1] = 1.48 min
97		HPLC方法K1	LCMS $m/z$ = 468.18 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法M1] = 1.61 min
98		HPLC方法K1	LCMS $m/z$ = 452.15 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法M1] = 1.61 min
99		HPLC方法J1	LCMS $m/z$ = 452.24 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法M1] = 1.62 min
100		HPLC方法J1	LCMS $m/z$ = 451.3 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法M1] = 1.51 min

[0990] <sup>a</sup>用硼酸酯代替硼酸。带箭头的键表示基团W的连接点。

[0991] 实施例101至107

[0992] 使用下述反应方案,通过钯催化的硼酸交联7-{1-[3-(2-氟苯基)异噁唑-5-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备59)和7种不同的硼酸或硼酸酯制备以下实施例。



[0994] 1. 制备0.2M的硼酸或酯单体在DMF:H<sub>2</sub>O (4:1) 的脱气混合物中的溶液(溶液A)。

[0995] 2. 制备0.2M的7-{1-[3-(2-氟苯基)异噁唑-5-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备59)在DMF:H<sub>2</sub>O (4:1) 的脱气混合物中的溶液(溶液B)。

[0996] 3. 在氩气吹扫条件下,向每个反应小瓶中加入500μL溶液A(1当量,100μmol),然后加入500μL溶液B(1当量,100μmol)。

[0997] 4. 向每个小瓶中加入98mg (3当量,300μmol) 无水Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。

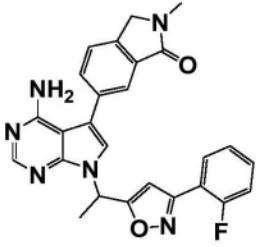
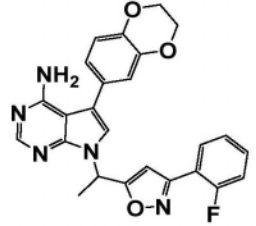
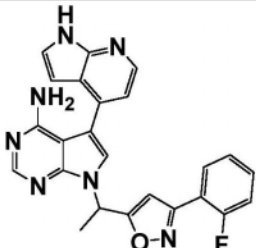
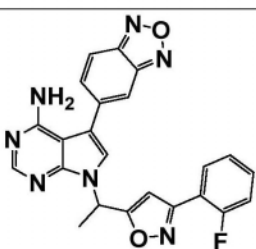
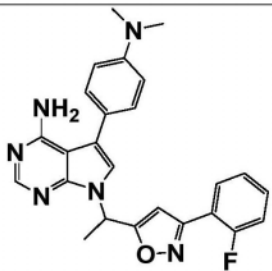
[0998] 5. 在氩气流下分配PdCl<sub>2</sub>(dppf)·DCM(0.17当量,17μmol,约15mg)。

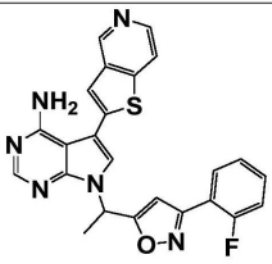
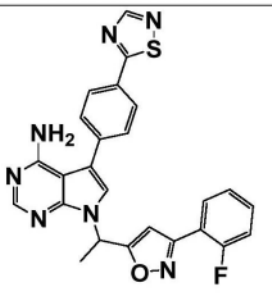
[0999] 6. 将每个反应小瓶在100℃下搅拌16小时。

[1000] 7. 过滤反应物并在热探测器中蒸发溶剂(1小时,5托,45℃)。

[1001] 8. 向粗产物中加入1mL DMSO。用DMSO将10μL DMSO溶液稀释至200μL以用于QC分析,并通过制备型HPLC纯化剩余量,得到标题化合物。

[1002]

实施例编号	结构	纯化方法	分析数据
101		HPLC方法L2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.52 min LCMS $m/z$ = 469.22 [MH] <sup>+</sup>
102		HPLC 方法 K1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.58 min LCMS $m/z$ = 458.2 [MH] <sup>+</sup>
103		HPLC 方法 L2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.49 min LCMS $m/z$ = 440.28 [MH] <sup>+</sup>
104		HPLC 方法 K1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.65 min LCMS $m/z$ = 442.18 [MH] <sup>+</sup>
105		HPLC 方法 K1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.6 min LCMS $m/z$ = 443.2 [MH] <sup>+</sup>

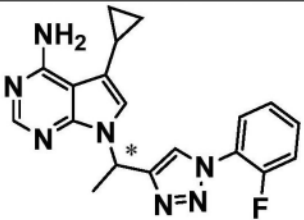
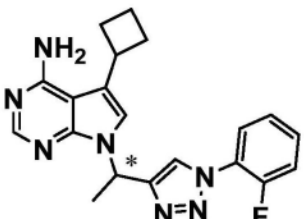
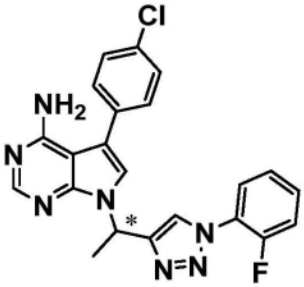
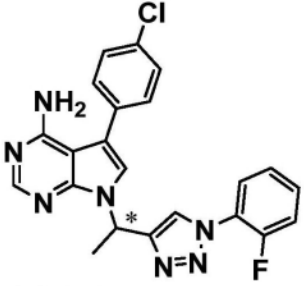
[1003]	106		HPLC 方法 K1	RT [HPLC 方法 M1] = 1.49 min LCMS $m/z$ = 457.12 [MH] <sup>+</sup>
	107		HPLC 方法 L2	RT [HPLC 方法 M1] = 1.68 min LCMS $m/z$ = 484.13 [MH] <sup>+</sup>

[1004] 实施例108至182


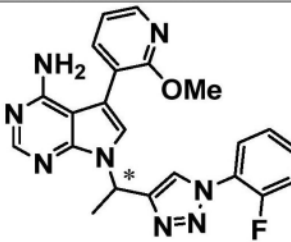
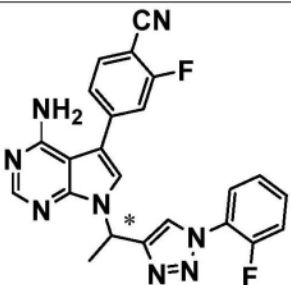
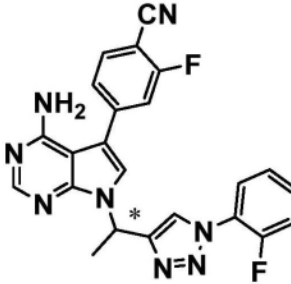
[1005] 使用所述的手性HPLC或SFC条件从合适的外消旋化合物获得以下实施例。

实施 例编 号	结构	分离方法	分析数据
		起始材料	
[1006]	108	SFC 方法 A7; 5-环丙基-7- {1-[1-(2-氟苯基)-1H- 1,2,3-三唑-4-基]乙基}- 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4- 胺(实施例 238)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.52-0.58 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 2H), 1.82 (d, 3H), 2.04 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.58 (br s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS $m/z$ = 364.4 [MH] <sup>+</sup> ; RT [SFC 方法 A8] = 4.338 min
	对映体 1		

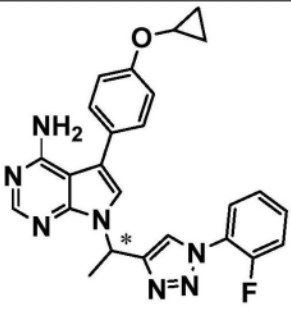
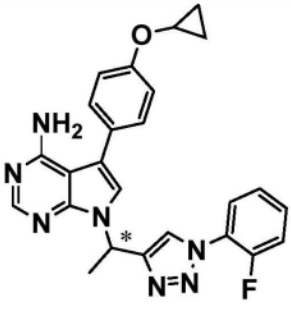
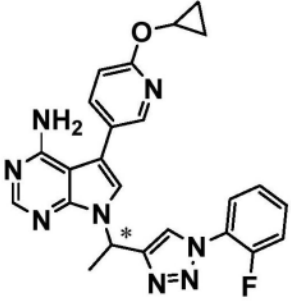
[1007]

109	 <p>对映体 2</p>	SFC 方法 A7; 5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 238)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.52-0.58 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 2H), 1.82 (d, 3H), 2.04 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.58 (br s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 364.4 [MH] <sup>+</sup> ; RT [SFC 方法 A8] = 4.645 min
110	 <p>对映体 2</p>	SFC 方法 A9; 5-环丁基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 247)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.91-1.95 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 8H), 2.33-2.42 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.26 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 378.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [SFC 方法 A8] = 5.199 min
111	 <p>对映体 1</p>	SFC 方法 A1; 5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 58)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 2.12 (d, 3H), 5.48 (br s, 2H), 6.48 (m, 1H), 7.35-7.60 (m, 8H), 7.98 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434.1 [MH] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> MeOH = -51.12°; RT [SFC 方法 A2] = 6.350 min
112	 <p>对映体 2</p>	SFC 方法 A1; 5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 58)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 2.12 (d, 3H), 5.49 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 7.32-7.60 (m, 8H), 7.98 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434.1 [MH] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> MeOH = +48.3°; RT [SFC 方法 A2] = 6.884 min

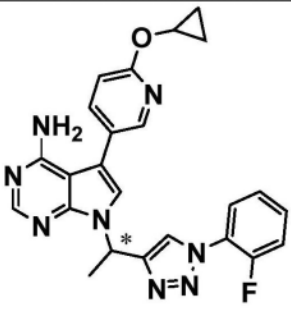
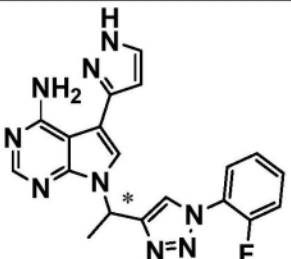
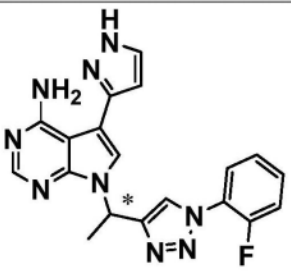
[1008]

113	 <p>对映体 1</p>	SFC方法B1; 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例215)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.90 (d, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.04 (br s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 431.2 [MH] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> MeOH = -27.9°; RT [SFC 方法 B2] = 5.598 min
114	 <p>对映体 2</p>	SFC方法B1; 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例215)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.90 (d, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.04 (br s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 431.2 [MH] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> MeOH = +32.6°; RT [SFC 方法 B2] = 5.775 min
115	 <p>对映体 1</p>	SFC方法A1; 4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基}-2-氟苄腈(实施例239)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.95 (d, 3H), 6.34 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 443.0 [MH] <sup>+</sup> ; RT [SFC 方法 A2] = 6.451 min
116	 <p>对映体 2</p>	SFC方法A1; 4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基}-2-氟苄腈(实施例239)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.95 (d, 3H), 6.34 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 443.0 [MH] <sup>+</sup> ; RT [SFC 方法 A2] = 7.408 min

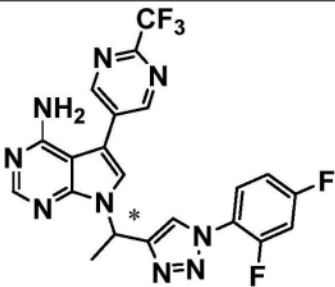
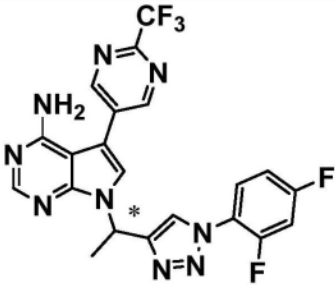
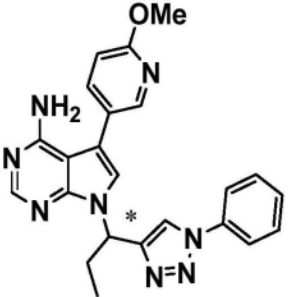
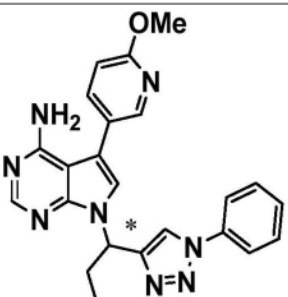
[1009]

117	 <p>对映体 1</p>	<p>SFC方法C1</p> <p>5-[4-(环丙氧基)苯基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例212)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.90 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.32 (q, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H) LCMS <i>m/z</i> = 456.5 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = +48.8°; RT [SFC 方法 C2] = 6.871 min</p>
118	 <p>对映体 2</p>	<p>SFC方法C1</p> <p>5-[4-(环丙氧基)苯基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例212)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.90 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.32 (q, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.65 (s, 1H) LCMS <i>m/z</i> = 456.5 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = -42.9°; RT [SFC-方法 C2] = 7.555 min</p>
119	 <p>对映体 1</p>	<p>SFC方法A3; 5-[4-(环丙氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例213)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.69 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.91 (d, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 457.1 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = -48.8°; RT [SFC 方法 A5] = 5.808 min</p>

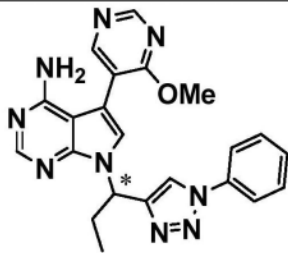
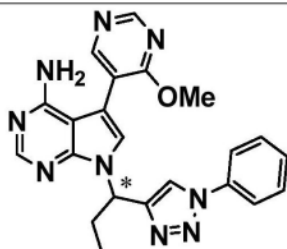
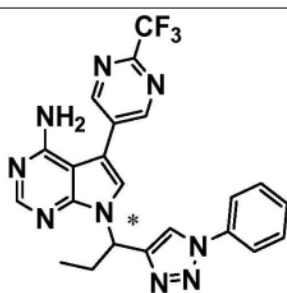
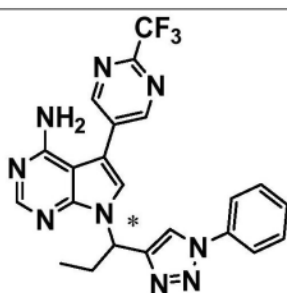
[1010]

120	 <p>对映体 2</p>	<p>SFC方法A3;</p> <p>5-[4-(环丙氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 213)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.69 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.91 (d, 3H), 4.22 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.65 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 457.1 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = +50.1°; RT [SFC 方法 A5] = 6.269 min</p>
121	 <p>对映体 1</p>	<p>HPLC 方法 F1;</p> <p>7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 218)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 1.96 (d, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 390.1 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC 方法 F3] = 6.657 min</p>
122	 <p>对映体 2</p>	<p>HPLC 方法 F1;</p> <p>7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 218)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 1.96 (d, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 390.1 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC 方法 F3] = 11.212 min</p>

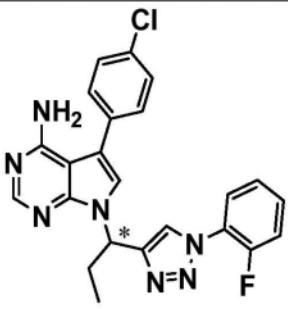
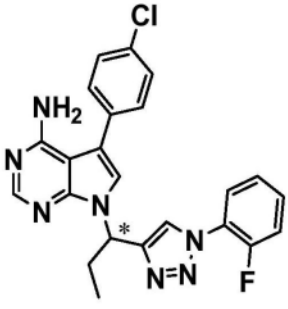
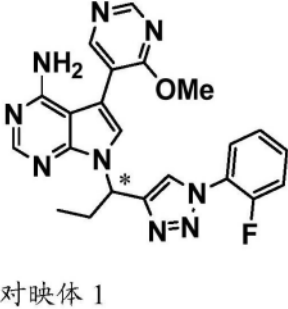
[1011]

123	 <p>对映体 1</p>	HPLC 法 C20B; 7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)- 1H-1,2,3-三唑-4-基]乙 基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶- 5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧 啶-4-胺(实施例 217)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.97 (d, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.54-7.70 (m, 3H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.09 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 488.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C5] = 2.711 min
124	 <p>对映体 2</p>	HPLC法C20B; 7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)- 1H-1,2,3-三唑-4-基]乙 基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶- 5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧 啶-4-胺(实施例217)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.97 (d, 3H), 6.36 (q, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.08 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 488.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C5] = 3.982 min
125	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法B4; 5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7- [1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑- 4-基)丙基]-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 220)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.84 (t, 3H), 2. 35 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 6.06 (t, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 427.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 B2] = 4.530 min
126	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法B4; 5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7- [1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑- 4-基)丙基]-7H-吡咯并 [2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 220)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.84 (t, 3H), 2. 35 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 6.08 (t, 1H), 6.18 (br s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.93 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 427.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 B2] = 9.460 min

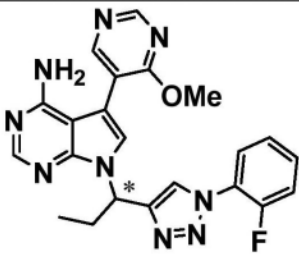


[1012]

127	 <p>对映体 1</p>	<p>SFC方法C4;</p> <p>5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-{1-[1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例248)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.86 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.18 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.94 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 428.3 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = -21.8°; RT [SFC方法 C2] = 6.113 min</p>
128	 <p>对映体 2</p>	<p>SFC方法C4;</p> <p>5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-{1-[1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例248)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.86 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.94 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 428.3 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = +23.6°; RT [SFC方法 C2] = 6.382 min</p>
129	 <p>对映体 1</p>	<p>HPLC方法B4;</p> <p>7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例219)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.87 (t, 3H), 2.34-2.44 (m, 2H), 6.12 (t, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.89 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.08 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466.1 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC方法 E2] = 10.002 min</p>
130	 <p>对映体 2</p>	<p>HPLC方法B4;</p> <p>7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例219)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.86 (t, 3H), 2.33-2.43 (m, 2H), 6.11 (t, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.88 (m, 3H), 8.29 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466.1 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC方法 E2] = 12.342 min</p>

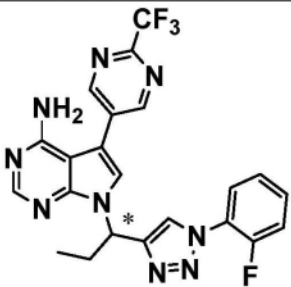
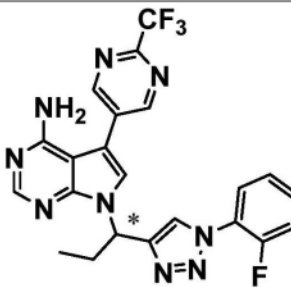
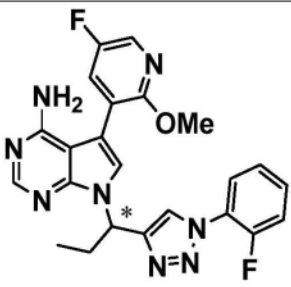
[1013]

131	 <p>对映体 1</p>	<p>SFC方法A7;</p> <p>5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例211)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.85 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.48-7.63 (m, 7H), 7.83 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 448.2 [MH]<sup>+</sup>; RT [SFC 方法 A8] = 6.274 min</p>
132	 <p>对映体 2</p>	<p>SFC方法A7;</p> <p>5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例211)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.85 (t, 3H), 2.38 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.18 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.48-7.63 (m, 7H), 7.83 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 448.2 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = +53.2°; RT [SFC 方法 A8] = 7.088 min</p>
133	 <p>对映体 1</p>	<p>SFC方法B4;</p> <p>7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例244)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.85 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.12 (t, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.2 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = -18.2°; RT [SFC 方法 B2] = 5.194 min</p>

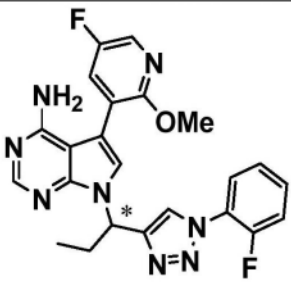
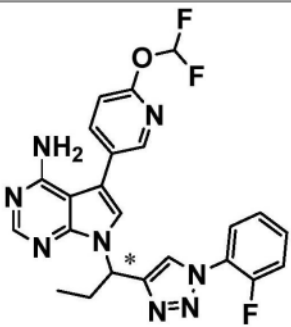
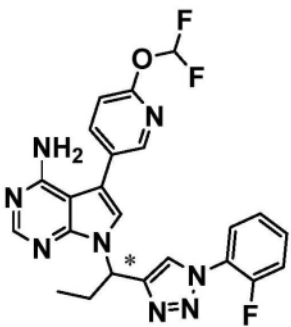
[1014]

134	 <p>对映体 2</p>	SFC方法B4; 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (实施例244)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.85 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.12 (t, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.2 [MH] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> MeOH = +20.6 °; RT [SFC 方法 B2] = 5.597 min
135	 <p>对映体 1</p>	SFC方法D1; 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (实施例251)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.86 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.25 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.82 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.2 [MH] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> MeOH = -98.9°; RT [SFC 方法 D2] = 8.390 分钟
136	 <p>对映体 2</p>	SFC方法D1; 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (实施例251)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.86 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.25 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.82 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.2 [MH] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> MeOH = +87.6°; RT [SFC 方法 D2] = 9.059 mins

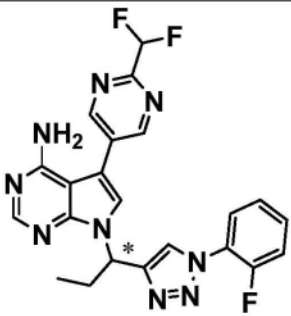
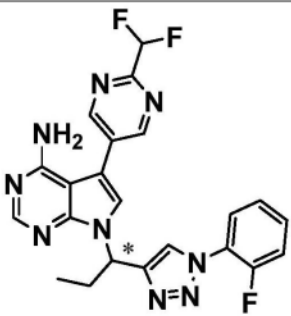

[1015]

137	 <p>对映体 1</p>	SFC方法C29; 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例224)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C6] = 3.893 min
138	 <p>对映体 2</p>	SFC方法C29; 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例224)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.13 (m, 1H), 6.66 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.70 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C6] = 5.176 min
139	 <p>对映体 1</p>	SFC方法C5; 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例223)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 4H), 7.85 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463.1 [MH] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> MeOH = +37.1°; RT [SFC 方法 C2] = 2.90 min

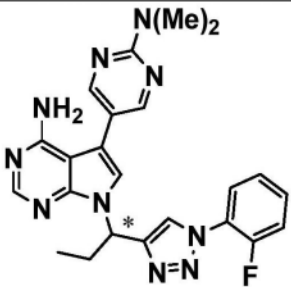
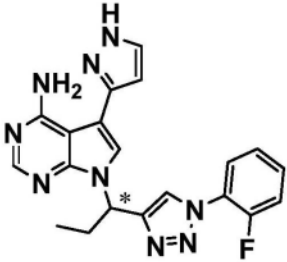
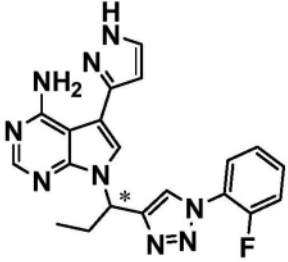
[1016]

140	 <p>对映体 2</p>	<p>SFC方法C5;</p> <p>7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例223)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 4H), 7.85 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463.1 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = -33.7°; RT [SFC方法 C2] = 3.19 min</p>
141	 <p>对映体 1</p>	<p>SFC 方法 B4;</p> <p>5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 240)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.3 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = -31.7°; RT [SFC方法 B2] = 6.160 min</p>
142	 <p>对映体 2</p>	<p>SFC 方法 B4;</p> <p>5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 240)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.3 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = +37.1°; RT [SFC方法 B2] = 7.065 min</p>

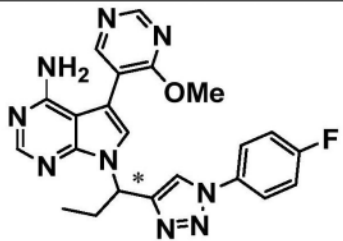
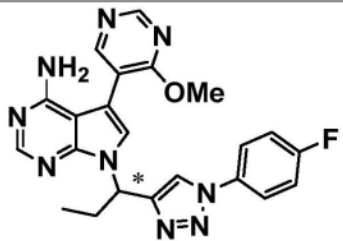

[1017]

143	 <p>对映体 1</p>	HPLC 方法 C22A; 5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 221)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.85 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.88-7.14 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.00 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C7] = 2.873 min
144	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法C22A; 5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 221)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.85 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.88-7.14 (dd, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.00 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 466.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C7] = 3.931 min
145	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法C24A; 5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例 222)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.16 (s, 6H), 6.08 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.69 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 459.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 A] = 1.278 min

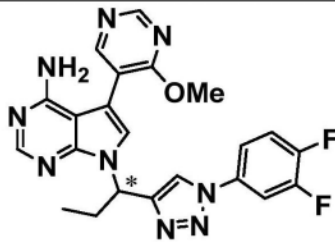
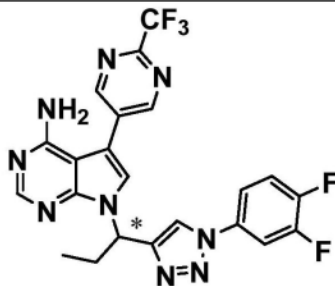
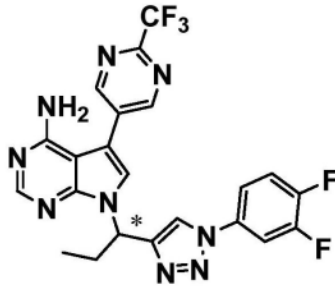
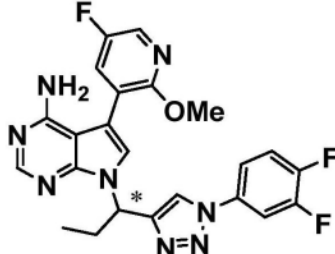
[1018]

146	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法C24A; 5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例22)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.16 (s, 6H), 6.08 (m, 1H), 6.24 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.69 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 459.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 A] = 1.278 min
147	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法F2; 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例226)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 0.96 (t, 3H), 2.43-2.51 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.43 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 404.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 D3] = 4.538 min
148	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法F2; 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例226)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 0.96 (t, 3H), 2.43-2.51 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 404.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 D3] = 5.961 min

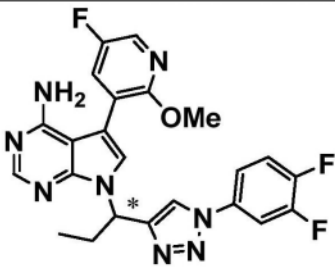
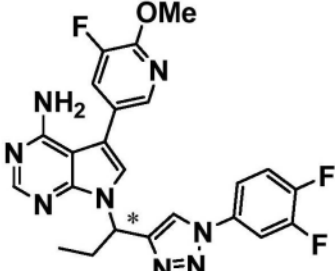
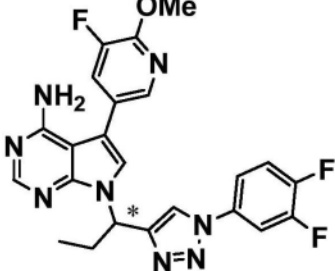
[1019]

149	 <p>对映体 1</p>	<p>SFC方法A4;</p> <p>7-{1-[1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (实施例241)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.29 (br s, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.01 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = +24.1°; RT [SFC 方法 A5] = 6.959 min</p>
150	 <p>对映体 2</p>	<p>SFC方法A4;</p> <p>7-{1-[1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (实施例241)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 446.01 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = -23.8°; RT [SFC 方法 A5] = 7.770 min</p>
151	 <p>对映体 1</p>	<p>SFC方法A3;</p> <p>7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例245)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 465.3 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = +28.5°</p>


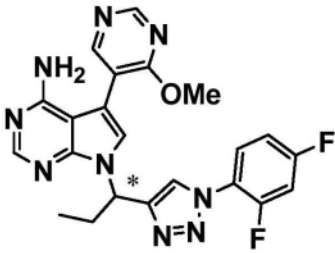
[1020]

152	 <p>对映体 2</p>	<p>SFC方法A3;</p> <p>7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例245)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 465.3 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH=-22.5°</p>
153	 <p>对映体 1</p>	<p>HPLC方法G2;</p> <p>7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例227)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.85 (t, 3H), 2.31-2.43 (m, 2H), 6.10 (t, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.2 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC 方法 G1] = 6.820 min</p>
154	 <p>对映体 2</p>	<p>HPLC方法G2;</p> <p>7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例227)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.87 (t, 3H), 2.34-2.43 (m, 2H), 6.12 (t, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.09 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.1 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC 方法 G1] = 9.739 min</p>
155	 <p>对映体 1</p>	<p>HPLC方法B6;</p> <p>7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基嘧啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例228)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.85 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.07 (m, 1H), 6.61 (br s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.96 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC 方法 B2] = 3.866 min</p>

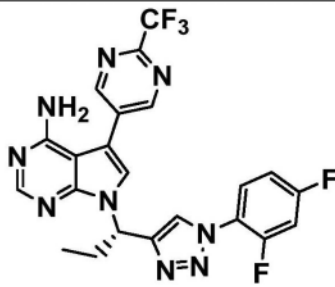
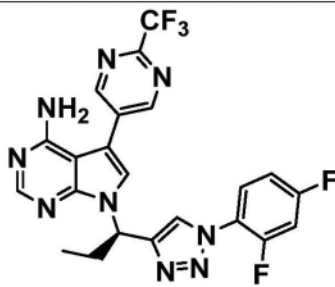
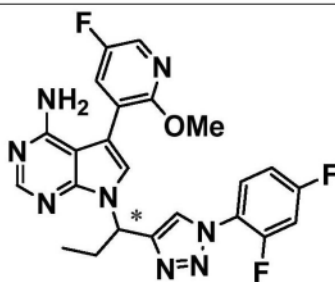
[1021]

156	 <p>对映体 2</p>	<p>HPLC方法B6; 7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例228)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.84 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.06 (m, 1H), 6.25 (br s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.95 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC 方法 B2] = 5.840 min</p>
157	 <p>对映体 1</p>	<p>HPLC方法B5; 7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例229)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 0.85 (t, 3H), 2.31-2.39 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.99 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC 方法 B2] = 4.327 min</p>
158	 <p>对映体 2</p>	<p>HPLC方法B5; 7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例229)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 0.84 (t, 3H), 2.33-2.38 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 5.99 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC 方法 B2] = 5.926 min</p>

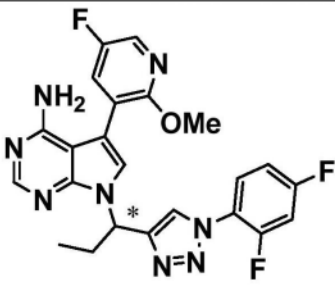
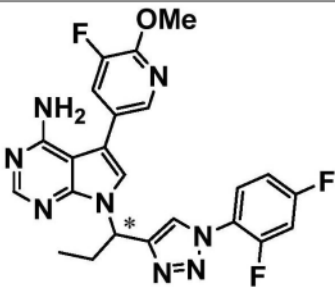
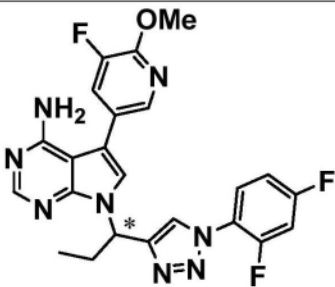
[1022]

159	 <p>对映体 1</p>	<p>SFC方法A6;</p> <p>7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例246)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.86 (t, 3H), 2.32-2.40 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 464.2 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = +23.2 °; RT [SFC 方法 A5] = 6.709 min</p>
160	 <p>对映体 2</p>	<p>SFC方法A6;</p> <p>7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例246)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.86 (t, 3H), 2.32-2.40 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 464.2 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = -23.5°; RT [SFC 方法 A5] = 7.063 min</p>

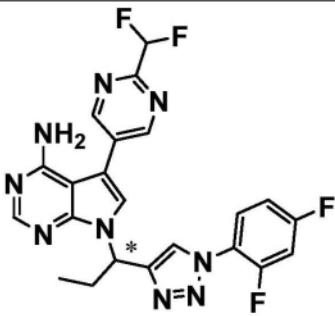
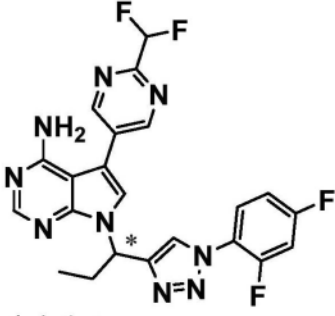
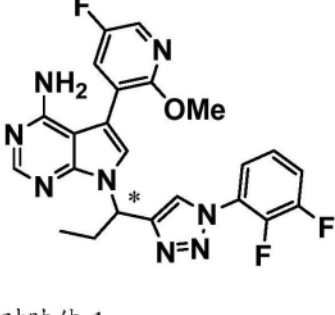
[1023]

161	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法C21; 7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)- 1H-1,2,3-三唑-4-基]丙 基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶- 5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧 啶-4-胺(实施例235)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.0 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C9] = 4.472 min (+) 旋光性
162	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法C21; 7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)- 1H-1,2,3-三唑-4-基]丙 基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶- 5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧 啶-4-胺(实施例235)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.86 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.0 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C9] = 4.841 min (-) 旋光性
163	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法B6; 7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)- 1H-1,2,3-三唑-4-基]丙 基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶- 3-基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-胺(实施例231)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.84 (t, 3H), 2.32-2.38 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (t, 1H), 6.38 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.59- 7.75 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 B3] = 7.019 min

[1024]

164	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法B6; 7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)- 1H-1,2,3-三唑-4-基]丙 基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶 -3-基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-胺(实施例231)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.84 (t, 3H), 2.32-2.36 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (t, 1H), 6.40 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.59- 7.75 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 B3] = 9.528 min
165	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法B5; 7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)- 1H-1,2,3-三唑-4-基]丙 基}-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶 -3-基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-胺(实施例232)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.84 (t, 3H), 2.37 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.51 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.69 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 B2] = 4.230 min
166	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法B5; 7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)- 1H-1,2,3-三唑-4-基]丙 基}-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶 -3-基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-4-胺(实施例232)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.84 (t, 3H), 2.37 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.51 (br s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.69 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 B2] = 10.052 min

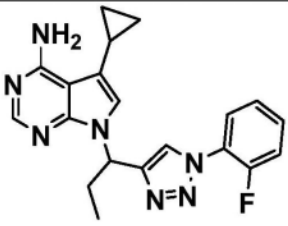
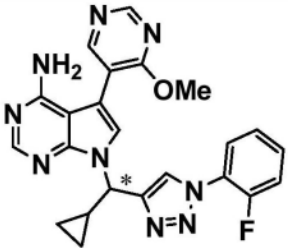
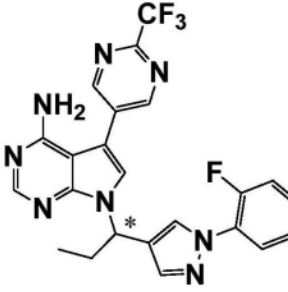
[1025]

167	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法F8; 5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例230)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.87 (t, 3H), 2.38-2.42 (m, 2H), 6.15 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 3H), 7.90 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.03 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C5] = 3.056 min
168	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法F8; 5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例230)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.85 (t, 3H), 2.37-2.42 (m, 2H), 6.12 (t, 1H), 6.79 (br s, 2H), 7.02 (dd, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.00 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C5] = 4.166 min
169	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法C30; 7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例233)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.84 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.40 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.78 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C10] = 2.190 min

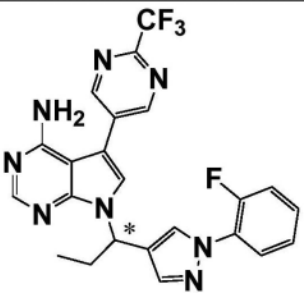
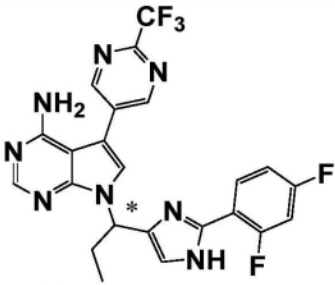
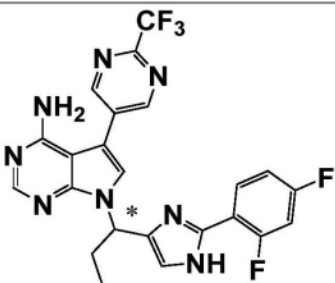
[1026]

170	<p>对映体 2</p>	HPLC方法C30; 7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例233)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.84 (t, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.30 (br s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.78 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C10] = 2.511 min
171	<p>对映体 1</p>	HPLC方法C30; 7-{1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例234)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.84 (t, 3H), 2.34 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.30 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.75 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C10] = 2.214 min
172	<p>对映体 2</p>	HPLC方法C30; 7-{1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例234)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.84 (t, 3H), 2.34 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.30 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.75 (d, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C10] = 2.570 min

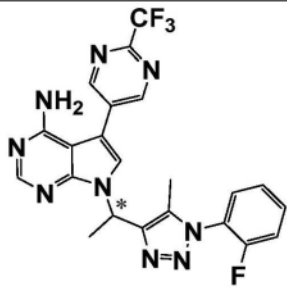
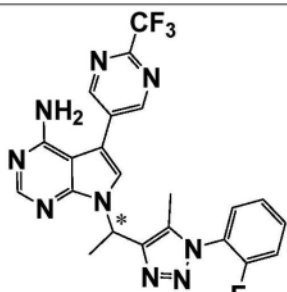
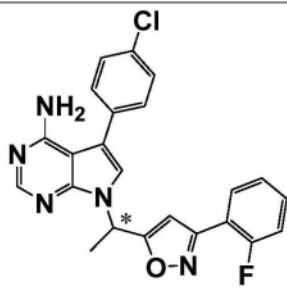
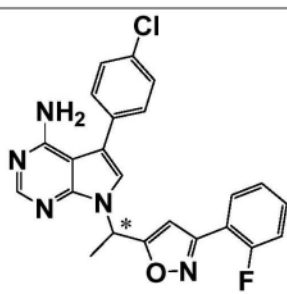
[1027]

173	 <p>对映体 1</p>	<p>SFC方法C3;</p> <p>5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(例236)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.54 (m, 2H), 0.76-0.85 (m, 6H), 2.20-2.33 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 378.4 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = -26.0°; RT [SFC 方法 C2] = 5.618 min</p>
174	 <p>对映体 1</p>	<p>SFC方法D4;</p> <p>7-{环丙基[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例243)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.45 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.46 (d, 1H), 6.29 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 458.1 [MH]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> MeOH = +29.5°; RT [SFC 方法 D2] = 8.319 min</p>
175	 <p>对映体 1</p>	<p>HPLC方法C33;</p> <p>7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例271)</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.83 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 5.92 (t, 1H), 6.63 (br s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 483.2 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC 方法 C12] = 3.70 min</p>

[1028]

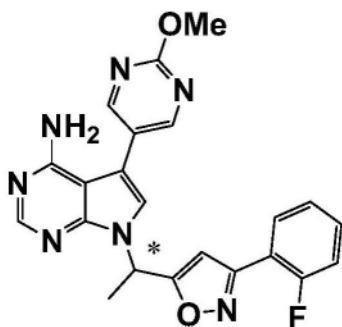
176	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法C33; 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例271)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.83 (t, 3H), 2.31 (m, 2H), 5.92 (t, 1H), 6.63 (br s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 483.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C12] = 4.460 min
177	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法C20B; 7-{1-[2-(2,4-二氟苯基)-2H-咪唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例276)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.82 (t, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 5.88 (t, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 12.22 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 501.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C2] = 2.994 min
178	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法C20B; 7-{1-[2-(2,4-二氟苯基)-2H-咪唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例276)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.82 (t, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 5.88 (t, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 12.22 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 501.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC 方法 C2] = 3.524 min

[1029]

179	 <p>对映体 1</p>	HPLC方法C34; 7-{1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例273)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.98 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 6.31 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法F5] = 3.796 min
180	 <p>对映体 2</p>	HPLC方法C34 7-{1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例273)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.98 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 6.31 (m, 1H), 6.65 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] <sup>+</sup> ; RT [HPLC方法F5] = 4.868 min
181	 <p>对映体 1</p>	SFC方法C1; 5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例258)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 2.01 (d, 3H), 5.18 (br s, 2H), 6.46 (q, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.48 (s, 4H), 7.95 (t, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434.3 [MH] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> MeOH = +23.3°; RT [SFC方法C2] = 2.90 min
182	 <p>对映体 2</p>	SFC方法C1; 5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例258)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 2.01 (d, 3H), 5.18 (br s, 2H), 6.46 (q, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12-7.30 (m, 4H), 7.48 (s, 4H), 7.95 (t, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 434.3 [MH] <sup>+</sup> ; [α] <sub>D</sub> MeOH = -22.3°

[1030] 实施例183和184: 7-{1-[3-(2-氟苯基)异噁唑-5-基]乙基}-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体1和2

[1031]



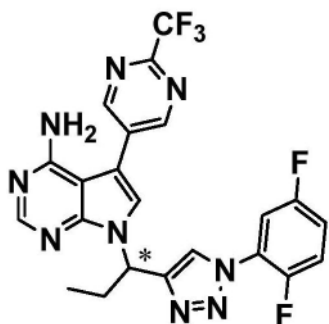
[1032] 向搅拌的7- {1- [3- (2-氟苯基) 异噁唑-5-基] 乙基} -5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备59, 1g, 2.226mmol) 的EtOH:H<sub>2</sub>O (30mL, 4:1) 溶液中加入2-甲氧基嘧啶-5-基硼酸(0.514g, 3.34mmol) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.944g, 8.904mmol)。将反应混合物用Ar脱气15分钟, 并加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.154g, 0.134mmol), 且将反应物在90℃下加热6小时。将冷却的混合物真空浓缩至干, 用H<sub>2</sub>O稀释并用EtOAc萃取。将合并的萃取物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发至干, 通过快速色谱法纯化残余物, 得到标题化合物(530mg, 55%), 为灰白色固体。将其与平行反应的产物(210mg) 合并。

[1033] 通过手性SFC方法A7纯化产物, 得到实施例183, 即对映体1, (-) 7- {1- [3- (2-氟苯基) -1,2-噁唑-5-基] 乙基} -5- (2-甲氧基嘧啶-5-基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(238.5mg)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.95 (d, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.32 (q, 1H), 6.46 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.63 (s, 2H)。LCMS m/z=432.3[MH]<sup>+</sup>; RT[SFC方法A8]=7.434min; [α]<sub>D</sub> MeOH=-11.7°。

[1034] 进一步洗脱提供实施例184, 即对映体2, (+) 7- {1- [3- (2-氟苯基) -1,2-噁唑-5-基] 乙基} -5- (2-甲氧基嘧啶-5-基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(323.8mg)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.95 (d, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.32 (q, 1H), 6.46 (br s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.63 (s, 2H)。LCMS m/z=432.3[MH]<sup>+</sup>; RT[SFC方法A8]=8.212min; [α]<sub>D</sub> MeOH=+12.6°。

[1035] 实施例185和186: 7- {1- [1- (2,5-二氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 丙基} -5- [2- (三氟甲基) 嘧啶-5-基] -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体1和2

[1036]



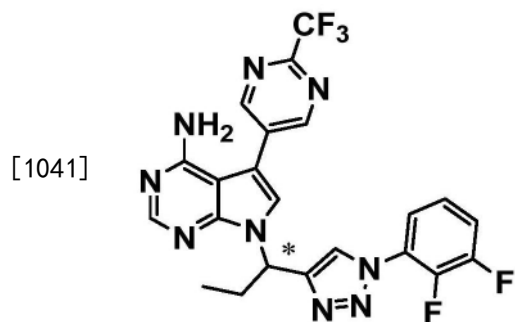
[1037] 步骤1: 在N<sub>2</sub>下, 将7- {1- [1- (2,5-二氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 丙基} -5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备49, 400mg, 0.83mmol) 在二噁烷(20mL) 和水(5mL) 中的溶液中加入5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基) -2- (三氟甲基) 嘧啶(250mg, 0.91mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (61mg, 0.08mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (344mg, 2.49mmol), 并将反应物在85℃下加热6小时。减压蒸发冷却的混合物, 并通过HPLC纯化残余物, 得到7- {1- [1- (2,5-二氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 丙基} -5- [2- (三氟甲基) 嘧啶-5-基] -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体1和2

基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(125mg,30%)。

[1038] 步骤2:使用方法C31通过手性HPLC进一步纯化外消旋产物,得到7-{1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺,即对映体1,实施例185,为白色固体(77mg)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):0.86(t,3H),2.39(m,2H),6.13(m,1H),6.78(br s,2H),7.49(m,1H),7.65(m,1H),7.79(m,1H),7.92(s,1H),8.27(s,1H),8.68(s,1H),9.07(s,2H).LCMS m/z=502.1[MH]<sup>+</sup>RT[HPLC方法C10]=2.318min。

[1039] 进一步洗脱得到对映体2,即实施例186,为白色固体(46mg)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):0.86(t,3H),2.39(m,2H),6.13(m,1H),6.84(br s,2H),7.49(m,1H),7.65(m,1H),7.80(m,1H),7.91(s,1H),8.26(s,1H),8.75(s,1H),9.07(s,2H).LCMS m/z=502.1[MH]<sup>+</sup>RT[HPLC方法C10]=2.871min。

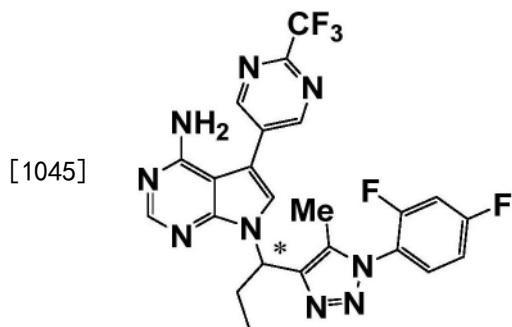
[1040] 实施例187和188:7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺,对映体1和2



[1042] 步骤1:按照与实施例185/186的步骤1中所述的程序相似的程序,由7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备50)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶制备7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。

[1043] 步骤2:通过手性HPLC方法F9纯化来自步骤1的化合物,得到7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺,即对映体1,<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):0.86(t,3H),2.39(m,2H),6.14(m,1H),6.72(br s,2H),7.46(m,1H),7.64(m,2H),7.92(s,1H),8.26(s,1H),8.77(s,1H),9.07(s,2H).LCMS m/z=502.1[MH]<sup>+</sup>;RT[HPLC方法C10]=2.311min.以及对映体2;<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):0.86(t,3H),2.39(m,2H),6.14(m,1H),6.72(br s,2H),7.46(m,1H),7.64(m,2H),7.92(s,1H),8.26(s,1H),8.77(s,1H),9.07(s,2H).LCMS m/z=502.1[MH]<sup>+</sup>;RT[HPLC方法C10]=2.843min

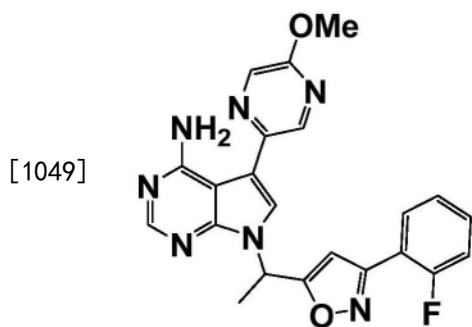
[1044] 实施例189和190:7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺,对映体1和2



[1046] 向N'- (7- (1- (1- (2,4-二氟苯基) -5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基) 丙基) -5- (2- (三氟甲基) 嘧啶-5-基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) -N,N-二甲基甲脒(制备9,2.8g,4.92mmol)的二噁烷溶液中加入NH<sub>4</sub>OH (25mL),并且将密封管在100℃下加热18小时。蒸发溶剂并将残余物用EtOAc (150mL) 和水稀释。用盐水洗涤有机萃取物,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空蒸发至干。通过制备型HPLC纯化残余物,得到7- {1- [1- (2,4-二氟苯基) -5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基] 丙基} -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺,为白色固体(1.9g,75%)。使用CHIRALPAK IC柱通过HPLC分离固体,得到对映体1 (700mg,36%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 0.87 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 6.01 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.98 (s, 2H). LCMS m/z=516.2 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC方法C13]=2.297min;

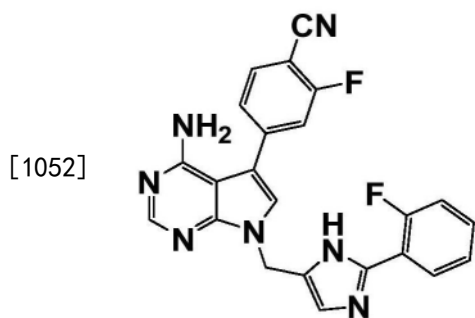
[1047] 进一步洗脱得到对映体2 (725mg,38%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 0.87 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 6.01 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.98 (s, 2H). LCMS m/z=516.2 [MH]<sup>+</sup>; RT [HPLC方法C13]=3.405min。

[1048] 实施例191: 7- {1- [3- (2-氟苯基) -1,2-噁唑-5-基] 乙基} -5- (5-甲氧基吡嗪-2-基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



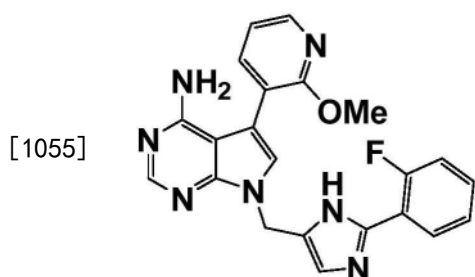
[1050] 将7- {1- [3- (2-氟苯基) 异噁唑-5-基] 乙基} -5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备59,100mg,0.226mmol)、2-甲氧基-5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基) 吡嗪 (105mg,0.445mmol) 和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (189mg,0.89) 在二噁烷:水 (2.5mL,4:1) 中的搅拌溶液用N<sub>2</sub>脱气30分钟。向其中加入Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> (20.38mg,0.022mmol),然后加入SPhos (18.25mg,0.045mmol),将混合物再脱气5分钟,并加热至110℃,保持16小时。将反应混合物在水和EtOAc之间分配,并将水进一步用EtOAc萃取。将合并的有机物用水、盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用MeOH:DCM (0:100-1:10) 洗脱,然后进行制备型TLC,得到标题化合物,为灰白色固体(18.5mg,19.3%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.98 (d, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.33 (q, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.56 (q, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.89 (s, 1H). LCMS m/z=432.2 [MH]<sup>+</sup>

[1051] 实施例192:4-(4-氨基-7-{[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苄腈



[1053] 将7-{[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备58,100mg,0.23mmol)、(4-氰基-3-氟苯基)硼酸(76.76mg,0.46mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (97.47mg,0.92mmol)在EtOH:水(4:1,5mL)中的搅拌溶液用 $\text{N}_2$ 脱气30分钟。向其中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15.9mg,0.014mmol),将得到的棕色悬浮液加热至110℃,保持6小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc(2X)萃取。将合并的萃取物用水、盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用MeOH:DCM(0:100-1:10)洗脱,得到标题化合物,其为灰白色固体(24mg,24.4%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,MeOH- $d_4$ ):5.58(s,2H),7.32-7.44(m,3H),7.56(m,1H),7.60-7.67(m,3H),7.93(t,1H),8.09(m,1H),8.40(s,1H)。LCMS  $m/z=428$  [MH] $^+$

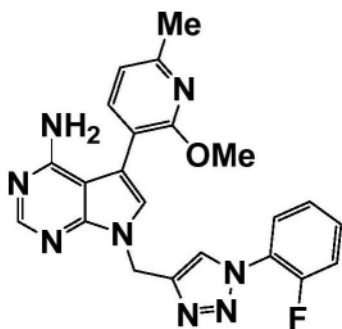
[1054] 实施例193:7-{[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]甲基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1056] 使用7-{[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备68,500mg,1.15mmol)和(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(352mg,2.3mmol),以与实施例192的方式类似的方式,制备标题化合物,为白色固体(235mg,41%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,MeOD- $d_4$ ):3.92(s,3H),5.40(s,2H),7.03(dd,1H),7.12-7.30(m,4H),7.40(q,1H),7.67(dd,1H),7.95(t,1H),8.12-8.22(m,3H)。LCMS  $m/z=416$  [MH] $^+$

[1057] 实施例194:7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

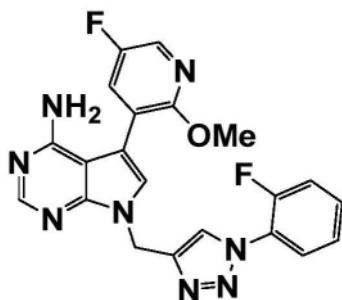
[1058]



[1059] 将7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备95,150mg,0.345mmol)在EtOH:水(4:1,3mL)、(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)硼酸(86.32mg,0.517mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (将146.14mg,1.37mmol)中的搅拌溶液用Ar脱气15分钟,加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (39.8mg,0.034mmol),将反应混合物在100℃加热16小时。将反应物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。将残余物通过快速色谱法和制备型TLC纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(26mg,15%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ):2.44(s,3H),3.84(s,3H),5.55(s,2H),6.00(br s,2H),6.92(d,1H),7.36(s,1H),7.42(t,1H),7.51-7.61(m,3H),7.82(t,1H),8.16(s,1H),8.61(s,1H)。LCMS  $m/z=431[\text{MH}]^+$

[1060] 实施例195:5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

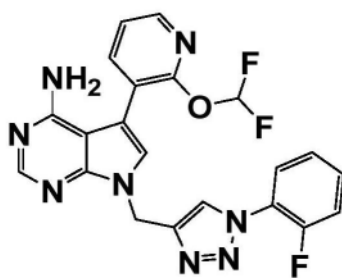
[1061]



[1062] 使用7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备95)和5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)吡啶(制备140)以与实施例194的方式类似的方式制备标题化合物并且得到,其为白色固体(25mg,20.8%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ):3.85(s,3H),5.56(s,2H),6.23(br s,2H),7.42(t,1H),7.47-7.63(m,4H),7.81(t,1H),8.11(d,1H),8.17(s,1H),8.62(s,1H)。LCMS  $m/z=435[\text{MH}]^+$

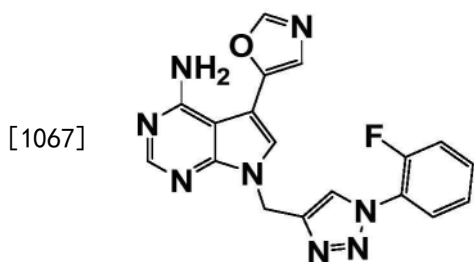
[1063] 实施例196:5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[1064]



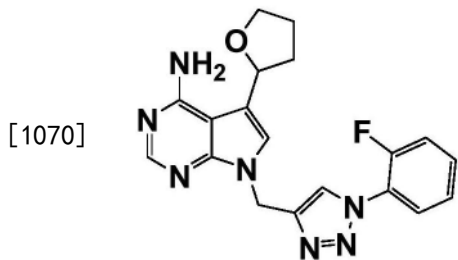
[1065] 将7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备95,100mg,0.23mmol)、2-(二氟甲氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)吡啶(155mg,0.575mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (299.7mg,0.92mmol)在DMF:水(4:1,10mL)中的搅拌溶液用Ar脱气15分钟。加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ (37.5mg,0.046mmol)并将反应混合物在100℃下加热6小时。将反应物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。将残余物通过快速色谱法和制备型TLC纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(12.5mg,12.02%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ):5.59(s,2H),6.22(br s,2H),7.32-7.90(m,8H),8.19(s,1H),8.22(m,1H),8.61(m,1H)。LCMS  $m/z=453[\text{MH}]^+$

[1066] 实施例197:7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(1,3-噁唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



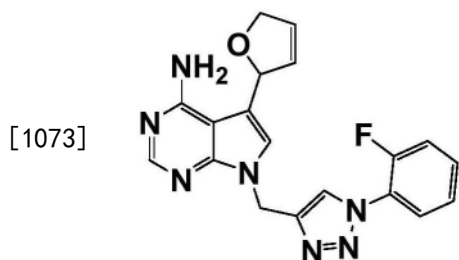
[1068] 使用7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备95,150mg,0.345mmol)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)噁唑(168.1mg,0.862mmol),以与实施例196的方式类似的方式,制备标题化合物,其为白色固体(15mg,11.6%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ):5.62(s,2H),7.32-7.43(m,3H),7.54(m,1H),7.74(s,1H),7.81(t,1H),8.21(s,1H),8.26(s,1H),8.40(d,1H)。LCMS  $m/z=377.0[\text{MH}]^+$

[1069] 实施例198:7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(四氢呋喃-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



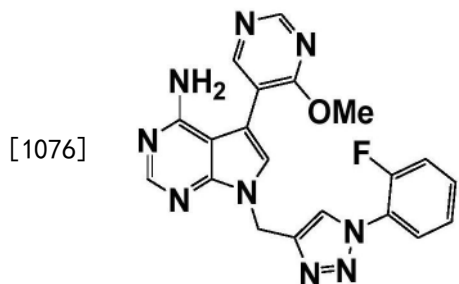
[1071] 向5-(2,5-二氢呋喃-2-基)-7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(实施例199,40mg,0.106mmol)的MeOH(2.0mL)的搅拌溶液中加入50%湿Pd/C(20.0mg)并将反应混合物在室温下在 $\text{H}_2$ 下搅拌16小时。将反应混合物通过Celite®过滤,将溶剂真空蒸发至干。通过制备型TLC纯化残余物,得到标题化合物,其为灰白色固体(10mg,32%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ):1.24(s,1H),1.87-2.23(m,3H),3.83(m,1H),3.94(m,1H),4.96(m,1H),5.47(s,2H),6.79(br s,2H),7.24(s,1H),7.42(t,1H),7.53-7.62(m,2H),7.81(t,1H),8.11(s,1H),8.55(s,1H)。LCMS  $m/z=380[\text{MH}]^+$

[1072] 实施例199:5-(2,5-二氢呋喃-2-基)-7- ((1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1074] 向7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备95, 2.0g, 4.59mmol)的脱气溶液中加入 $\text{Bu}_4\text{NCI}$  (1.59g, 5.74mmol)、 $\text{NaOAc}$  (1.31g, 13.78mmol)、2,3-二氢咪喃 (3.47mL, 45.95mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.03g, 4.59mmol)。停止脱气15分钟,将所得反应混合物加热至 $50^\circ\text{C}$ ,保持2小时。将反应混合物用水稀释并用 $\text{EtOAc}$ 萃取。将合并的有机物用水、盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。残留物通过硅胶柱色谱纯化,然后经制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为灰白色固体(80mg, 4.6%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 4.67 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.02 (br s, 1H), 6.22 (m, 2H), 6.67 (br s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H). LCMS  $m/z = 378$   $[\text{MH}]^+$

[1075] 实施例200: 7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

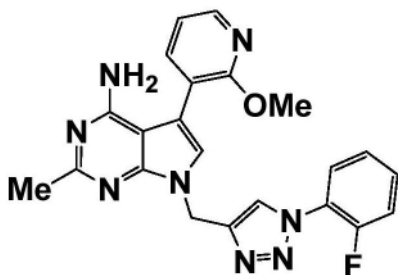


[1077] 向7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备95, 2g, 4.56mmol)在 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  (80mL, 4:1)中的脱气溶液中加入(4-甲氧基嘧啶-5-基)硼酸 (1.19g, 5.055mmol), 然后加入 $\text{CsF}$  (3.49g, 23.0mmol)。将所得混合物用 $\text{Ar}$ 脱气15分钟,加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.69g, 0.597mmol), 将反应混合物在 $70^\circ\text{C}$ 加热6小时。将反应混合物用水稀释并用 $\text{DCM}$ 萃取。将合并的有机物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,然后用 $\text{DCM}$ -乙醚研磨,得到标题化合物,为灰白色固体(1.5g, 78%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 3.93 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS  $m/z = 418$   $[\text{MH}]^+$

[1078] 实施例201: 未制备实施例201。

[1079] 实施例202: 7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

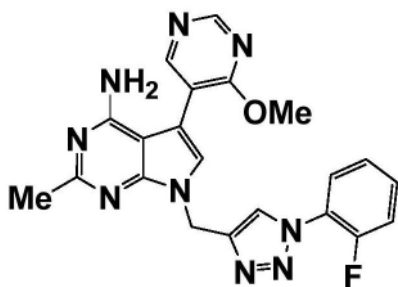
[1080]



[1081] 向7-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基甲基]-5-碘-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备54,150.0mg,0.334mmol)在EtOH-水(4:1)(8.0mL)中的搅拌溶液中加入2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-吡啶(153.2mg,1.002mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (106.16mg,1.002mmol)。将反应混合物用Ar脱气15分钟,加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38.6mg,0.033mmol),用Ar脱气5分钟,并加热至90℃,保持6小时。将反应混合物通过Celite®过滤,用5%MeOH/DCM洗涤。将合并的有机物在减压下蒸发至干,并将残余物与甲苯共沸。将固体用 $\text{Et}_2\text{O}$ 研磨,并通过制备型TLC(3%MeOH:DCM)纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(45.0mg,31.31%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,MeOD- $d_4$ ) 2.53(s,3H),3.92(s,3H),5.59(s,2H),7.03(dd,1H),7.24(s,1H),7.38(m,2H),7.54(m,1H),7.67(dd,1H),7.81(t,1H),8.14(dd,1H),8.37(d,1H)。LCMS  $m/z=431[\text{MH}]^+$

[1082] 实施例203:7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

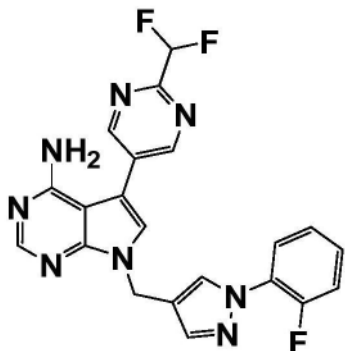
[1083]



[1084] 使用7-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基甲基]-5-碘-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备54,200.0mg,0.445mmol)和4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-嘧啶(94mg,0.49mmol)以与实施例202中所述的方式类似的方式,制备标题化合物,为灰白色固体(32.19mg,16.8%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 2.60(s,3H),4.04(s,3H),4.91(s,2H),5.60(s,2H),7.25-7.32(m,3H),7.44(m,1H),7.92(m,1H),8.16(d,1H),8.46(s,1H),8.75(s,1H)。LCMS  $m/z=432[\text{MH}]^+$

[1085] 实施例204:5-(2-(二氟甲基)嘧啶-5-基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

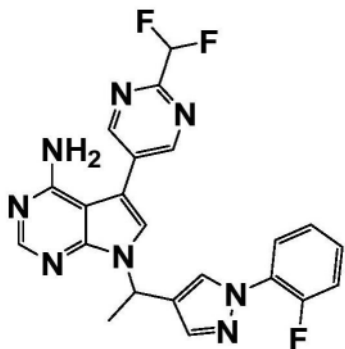
[1086]



[1087] 在 $N_2$ 下,向7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备55,375mg,0.86mmol)的DMF(20mL)溶液中加入2-(二氟甲基)嘧啶-5-基硼酸(0.3g,1.73mmol)、 $Na_2CO_3$ 溶液(5mL)和Pd(dppf) $Cl_2$ (63mg,0.086mmol)。将反应在100℃下搅拌6小时,然后将水加入到冷却的混合物中。将反应混合物用EtOAc(40mL×2)萃取,并将合并的有机物用盐水洗涤,干燥并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱(DCM:MeOH=9:1)纯化残余物,得到标题化合物(200mg,58%)。 $^1H$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) 5.38(s,2H),6.59(br s,2H),7.05(t,1H),7.33-7.50(m,3H),7.74(m,2H),7.77(s,1H),8.30(s,2H),8.98(s,2H)。LCMS  $m/z$ =437.1[MH]

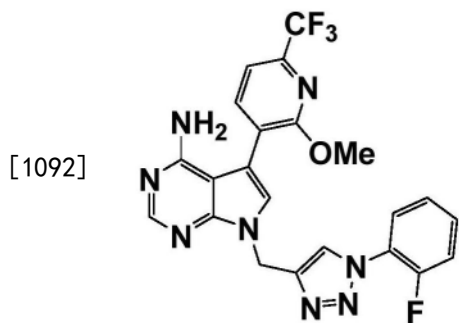
[1088] 实施例205:5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[1089]



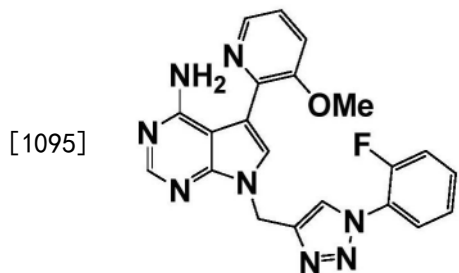
[1090] 向7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备56,360mg,0.80mmol)的DMF(30mL)的溶液中加入2-(二氟甲基)嘧啶-5-基硼酸(279mg,1.60mmol)、 $Na_2CO_3$ 溶液(8mL)。在 $N_2$ 下加入Pd(dppf) $Cl_2$ (59mg,0.08mmol)。将反应物在100℃下搅拌过夜,冷却并加入水。将混合物用EtOAc(50mL×2)萃取,并将合并的萃取物用盐水洗涤,干燥并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到标题化合物(300mg,70%)。 $^1H$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) 1.88(d,3H),6.17(q,1H),6.53(br s,2H),7.00(t,1H),7.30-7.45(m,3H),7.74(t,1H),7.80(d,2H),8.26(m,2H),8.99(s,2H)。LCMS  $m/z$ =451.2[MH] $^+$

[1091] 实施例206:7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



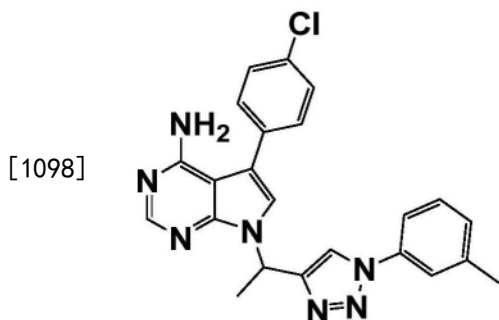
[1093] 向7-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基甲基]-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备95,100.0mg,0.229mmol)在MeCN/水(8.0mL)中的搅拌的、脱气的溶液中加入2-甲氧基-6-三氟甲基吡啶-3-硼酸(65.6mg,0.298mmol)、CsF(138.5mg,0.917mmol),并且混合物用N<sub>2</sub>脱气5分钟。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(26.5mg,0.023mmol)并将混合物再用N<sub>2</sub>脱气5分钟。将反应物加热至90℃保持16小时,加入另外的2-甲氧基-6-三氟甲基吡啶-3-硼酸(0.5当量)并将反应物加热至90℃再保持16小时。将反应混合物通过Celite®过滤并真空蒸发至干。通过重复制备型TLC(70%EtOAc的己烷溶液)纯化残余物,得到标题化合物,为棕色固体(13.0mg,11.7%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) 4.03(s,3H),5.04(s,1H),5.63(s,2H),7.26-7.50(m,6H),7.72(d,1H),7.90(t,1H),8.17(d,1H),8.38(s,1H)。LCMS m/z=485[MH]<sup>+</sup>

[1094] 实施例207:7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



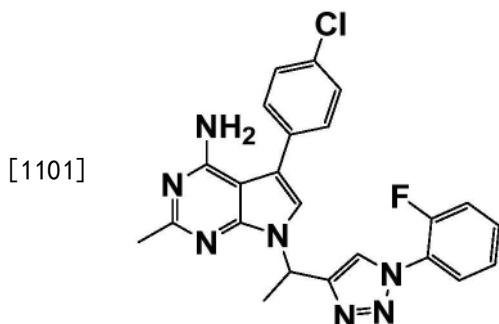
[1096] 向7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备95,200mg,0.46mmol)和3-甲氧基-2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(845.8mg,2.298mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中加入无水LiCl(58.4mg,1.379mmol),并且将所得混合物用Ar脱气15分钟。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>并将反应混合物在100℃下加热16小时。将反应物用水淬灭,用EtOAc萃取,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩,残余物通过快速色谱法纯化,然后通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(11.5mg,6%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 3.98(s,3H),5.60(s,2H),7.18(br s,1H),7.27(dd,1H),7.41(t,1H),7.51-7.63(m,3H),7.80(t,1H),8.11(s,1H),8.18(d,1H),8.32(s,1H),8.58(s,1H),9.95(br s,1H)。LCMS m/z=417[MH]<sup>+</sup>

[1097] 实施例208:5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(3-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



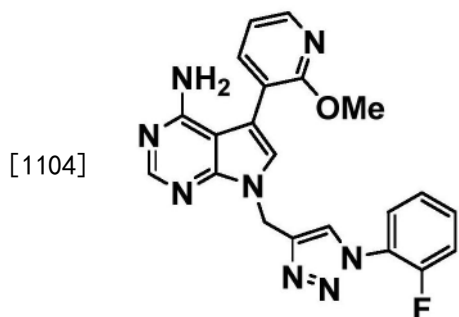
[1099] 向7-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备77, 50mg, 0.30mmol)的脱气溶液中加入0.5(M)的3-甲基苯基叠氮化物(0.58mL, 0.286mmol)的叔丁基醚溶液, DIPEA(0.27mL, 2.9mmol)的t-BuOH:甲苯(4:1, 5mL)溶液和CuI(16mg, 0.145mmol), 并将反应物在密封管中于100℃下加热16小时溶液。将冷却的混合物通过Celite®垫过滤, 将滤液用EtOAc(70mL)稀释, 用水(25mL)和盐水(25mL)洗涤。将有机溶液干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并真空浓缩。通过制备型TLC纯化残余物, 得到标题化合物, 为灰白色固体(12.4mg, 17%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{MeOD}-d_4$ ) 2.00(d, 3H), 2.42(s, 3H), 6.29-6.35(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.34(s, 1H), 7.39-7.48(m, 5H), 7.60(m, 1H), 7.65(m, 1H), 8.20(d, 1H), 8.51(s, 1H)。LCMS  $m/z=430.0[\text{MH}]^+$

[1100] 实施例209: 5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



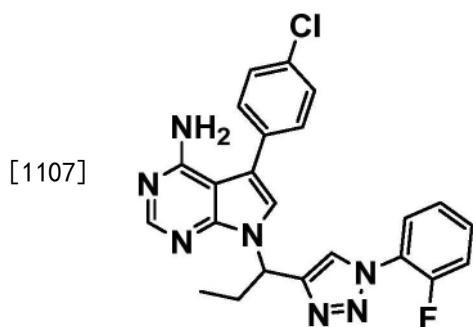
[1102] 将N'-[7-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-N,N-二甲基亚胺甲酰胺(制备13, 175mg, 0.48mmol)、2-氟苯基叠氮化物(104mg, 0.72mmol)、CuI(50.6mg, 0.263mmol)和DIPEA(0.84mL, 4.8mmol)悬浮于t-BuOH(1mL)和甲苯(4mL)中并将反应物在室温下搅拌18小时。将混合物在EtOAc和水之间分配, 将有机层用盐水洗涤并干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物, 用EtOAc:庚烷(70:100至100:0)洗脱。将产物用TFA处理, 然后用氢氧化铵处理, 接着将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 干燥( $\text{MgSO}_4$ )并减压浓缩, 得到标题化合物, 为固体(130mg, 60%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.85(d, 3H), 3.35(s, 3H), 6.09(br s, 2H), 6.33(m, 1H), 7.38-7.48(m, 6H), 7.54-7.62(m, 2H), 7.80(m, 1H), 8.64(m, 1H)。LCMS  $m/z=448.1[\text{MH}]^+$

[1103] 实施例210: 7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1105] 将7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备41,60g,0.137mol)、(2-甲氧基-吡啶-3-基)硼酸(31.6g,0.206mol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (58.4g,0.551mol)在EtOH:水(750mL,4:1)中的悬浮液在 $\text{N}_2$ 下脱气30分钟。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15.97g,0.0137mol)并将反应物在 $\text{N}_2$ 下在90℃下加热16小时。将冷却的反应物用水(1L)和EtOAc(500mL)稀释,分离各层,并用EtOAc(2×1L)萃取水层。将合并的有机层用水(2×250mL)洗涤,然后用盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并减压浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,用饱和氨MeOH:DCM,0:100-10:100洗脱,得到标题化合物,为白色固体(35g,61.4%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) 3.86(s,3H),5.56(s,2H),6.05(br s,2H),7.08(m,1H),7.42(m,2H),7.53-7.65(m,3H),7.81(m,1H),8.17(s,2H),8.63(s,1H)。LCMS  $m/z=417.1[\text{MH}]^+$

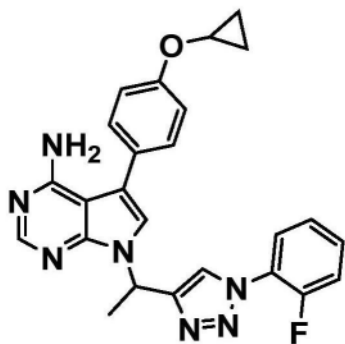
[1106] 实施例211:5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1108] 将7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备45,3.0g,6.47mmol)、4-氯苯基硼酸(2.02g,12.9mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2.7g,25.9mmol)在EtOH(13.5mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (3.5mL)中的悬浮液用 $\text{N}_2$ 脱气。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (449mg,0.39mmol)并将反应物在80℃下搅拌2小时。将冷却的混合物通过Celite®过滤,用10% MeOH:DCM洗涤,减压蒸发滤液。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用MeOH:DCM(1:99)洗脱,得到标题化合物,为黄色固体(1.9g,65.5%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) 0.83(t,3H),2.36(m,2H),6.10(m,1H),6.22-6.35(br s,2H),7.41(m,1H),7.42-7.61(m,7H),7.81(m,1H),8.22(s,1H),8.72(s,1H)。LCMS  $m/z=447.9[\text{MH}]^+$

[1109] 实施例212:5-[4-(环丙氧基)苯基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

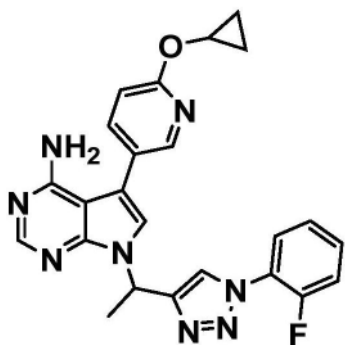
[1110]



[1111] 按照实施例211中所述的程序,由7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备42)和4-环丙氧基苯基硼酸得到标题化合物,为灰白色固体(550mg,34%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 0.68(m,2H),0.78(m,2H),1.90(d,3H),3.87(m,1H),6.10(br s,2H),6.32(q,1H),7.14(m,2H),7.37-7.44(m,4H),7.55-7.61(m,2H),7.81(m,1H),8.18(s,1H),8.65(s,1H).LCMS m/z=456.0[MH]<sup>+</sup>

[1112] 实施例213:5-[6-(环丙氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

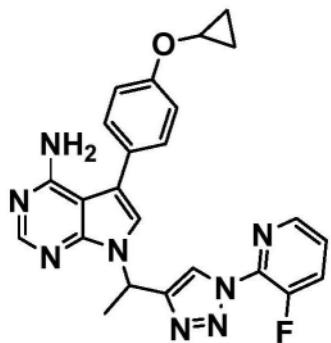
[1113]



[1114] 除了使用3eq硼酸之外,其它按照与实施例211中所述的方法类似的方法,由7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘代-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备42)和6-环丙氧基-3-吡啶基硼酸得到标题化合物,其为灰白色固体(590mg,25%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 0.69(m,2H),0.78(m,2H),1.91(d,3H),4.22(m,1H),6.18(br s,2H),6.32(q,1H),6.93(d,1H),7.43(m,1H),7.47(s,1H),7.53-7.61(m,2H),7.77-7.84(m,2H),8.18(s,1H),8.26(m,1H),8.65(s,1H).LCMS m/z=457.1[MH]<sup>+</sup>

[1115] 实施例214:5-[4-(环丙氧基)苯基]-7-{1-[1-(3-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[1116]



[1117] 按照与实施例211中所述的方法类似的方法,由7-{1-[1-(3-氟吡啶-2-基)-1H-1,

2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备42)和4-环丙氧基苯基硼酸得到标题化合物,其为白色固体(26mg,37%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 0.67(m,2H),0.79(m,2H),1.95(d,3H),3.87(m,1H),6.35(m,1H),7.13(d,2H),7.37-7.42(m,3H),7.69-7.73(m,1H),8.12-8.19(m,2H),8.48(m,1H),8.74(s,1H).LCMS m/z=457.0[MH]<sup>+</sup>

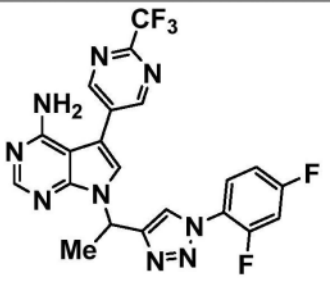
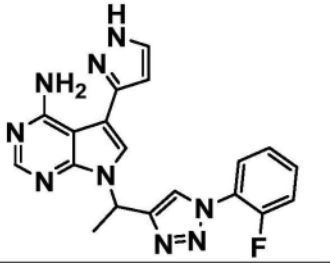
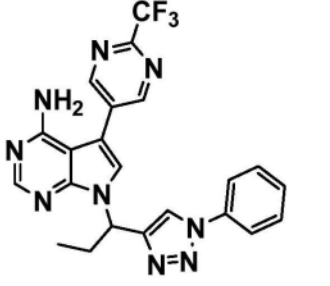
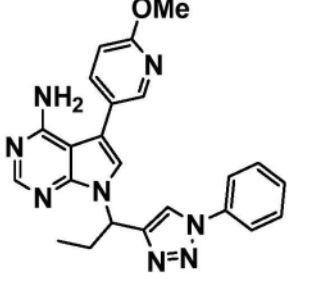
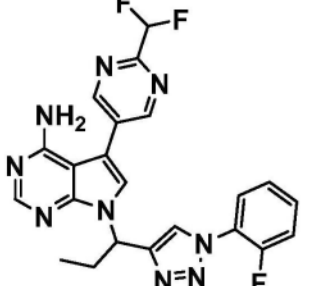
#### [1118] 实施例215至234

[1119] 适当的碘起始材料(1当量)、硼酸或酯(1.5-2.0当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.1当量)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1-3当量)在二噁烷:H<sub>2</sub>O(4:1v/v)中的混合物用N<sub>2</sub>脱气。在90℃下将反应混合物在N<sub>2</sub>下搅拌2-4小时。将冷却的混合物倒入水中并用DCM萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用DCM:MeOH洗脱,得到标题化合物。

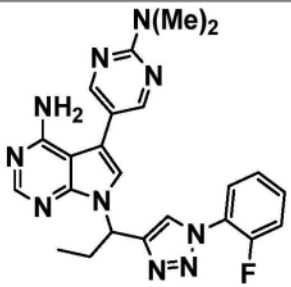
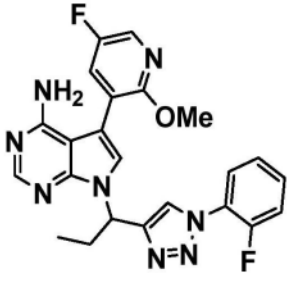
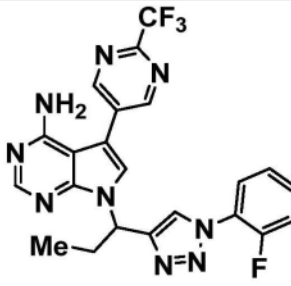
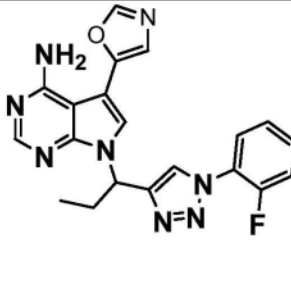
[1120]

实施 例编 号	结构	起始材料	分析数据
215 <sup>b,c</sup>		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备42)和2-甲氧基吡啶-3-硼酸	<sup>1</sup> HNMR(400MHz,DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.90(d,3H), 3.86(s,3H), 6.04(br s,2H), 6.31(m,1H), 7.06(m,1H), 7.42(m,2H), 7.53-7.65(m,3H), 7.82(m,1H), 8.17(s,2H), 8.65(s,1H). LCMS m/z = 431.2[MH] <sup>+</sup>
216 <sup>d</sup>		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备42)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶	<sup>1</sup> HNMR(400MHz,DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.95(d,3H), 6.35(m,1H), 6.66(br s,2H), 7.43(m,1H), 7.55-7.61(m,2H), 7.80(m,1H), 7.86(s,1H), 8.25(d,1H), 8.67(s,1H), 9.05(s,2H). LCMS m/z = 470.1[MH] <sup>+</sup>

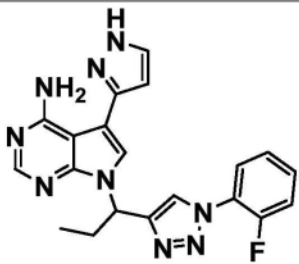
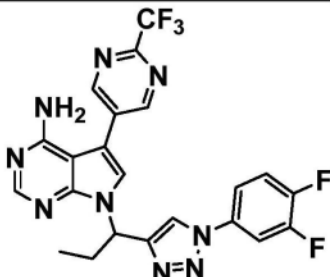
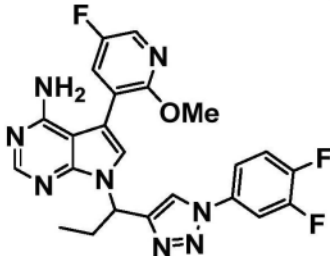
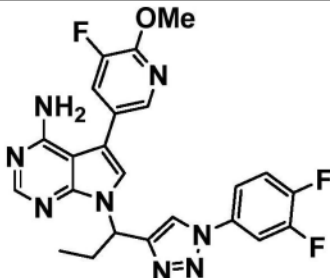
[1121]

217		7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备44)和2-(三氟甲基)嘧啶-5-基硼酸	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.97 (d, 3H), 6.40 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.85-8.08 (m, 4H), 8.51 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.10 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 488.2 [MH] <sup>+</sup>
218 <sup>d,e</sup>		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备42)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1H-吡唑	LCMS <i>m/z</i> = 390.1 [MH] <sup>+</sup>
219		5-碘-7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备51)和2-(三氟甲基)嘧啶-5-基硼酸	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.88 (t, 3H), 2.35-2.44 (m, 2H), 6.13 (t, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.10 (s, 2H).
220		5-碘-7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备51)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.87 (t, 3H), 2.36-2.44 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.12 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).
221 <sup>a</sup>		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备45)和2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)嘧啶	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.86 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.52-7.63 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 466.2 [MH] <sup>+</sup>

[1122]

222		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备45)和2-(二甲氨基)嘧啶-5-基硼酸	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.83 (t, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (t, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463.2 [MH] <sup>+</sup>
223		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备45)和5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)吡啶	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.83 (t, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.09 (t, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 4H), 7.82 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.70 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 463.2 [MH] <sup>+</sup>
224 <sup>d</sup>		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备45)和2-(三氟甲基)嘧啶-5-基硼酸	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0.98 (t, 3H), 2.44-2.59 (m, 2H), 6.09 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.05 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] <sup>+</sup>
225 <sup>a,c</sup>		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备45)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)噁唑	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0.94 (t, 3H), 2.40-2.57 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.12 (t, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 405.2 [MH] <sup>+</sup>

[1123]

226 <sup>d,e</sup>		7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备45)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1H-吡唑	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0.96 (t, 3H), 2.46-2.62 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.11 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.28 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 404.1 [MH] <sup>+</sup>
227 <sup>c</sup>		7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备48)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 0.99 (t, 3H), 2.45-2.48 (m, 2H), 6.14 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.02 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 502.1 [MH] <sup>+</sup>
228		7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备48)和5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基硼酸	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 0.99 (t, 3H), 2.45-2.56 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.24 (t, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH] <sup>+</sup>
229		7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备48)和3-氟-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)吡啶	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.80 (t, 3H), 2.45 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 7.65-7.80 (m, 6H), 8.15 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 9.00 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH] <sup>+</sup>

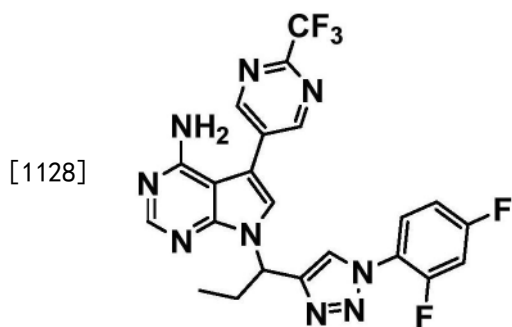
[1124]

230		7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备46)和2-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)嘧啶(制备139)	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.87 (t, 3H), 2.38-2.45 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 6.91-7.18 (dd, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.67-7.88 (m, 4H), 8.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.03 (s, 2H). LCMS <i>m/z</i> = 484.2 [MH] <sup>+</sup>
231		7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备46)和5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基硼酸	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) 0.99 (t, 3H), 2.48-2.56 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.26 (t, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH] <sup>+</sup>
232		7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备46)和3-氟-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)吡啶	
233		7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备50)和5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)吡啶	LCMS <i>m/z</i> = 481.2 [MH] <sup>+</sup>
234		7-{1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备49)和5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)吡啶	LCMS <i>m/z</i> = 481.1 [MH] <sup>+</sup>

[1125]

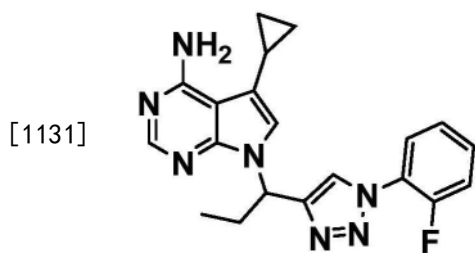
[1126] <sup>a</sup>使用DMF作为反应溶剂,<sup>b</sup>使用Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>代替K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,<sup>c</sup>使用PdCl<sub>2</sub>(dppf).DCM代替Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>,<sup>d</sup>使用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>作为碱,<sup>e</sup>使用DMF/水(5:1v/v)作为反应溶剂

[1127] 实施例235:7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1129] 向7-(1-(1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备46,55g,114.33mmol)在二噁烷(1100ml)和H<sub>2</sub>O(275ml)中的溶液中加入5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)嘧啶(37.6g,137.2mmol)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(36.3g,343mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(13.2g,11.43mmol)并将反应物在90℃下在N<sub>2</sub>下搅拌10小时。将冷却的混合物真空浓缩,残余物用EtOAc稀释。通过硅胶柱(使用石油醚:EtOAc=1:10)纯化残余物,得到标题化合物,为白色固体(32.8g,57%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):0.86(t,3H),2.35-2.43(m,2H),6.13(t,1H),6.67(br s,2H),7.34(m,1H),7.68(m,1H),7.90(m,2H),8.25(s,1H),8.70(d,1H),9.07(s,2H)。LCMS m/z=502.1[MH]<sup>+</sup>

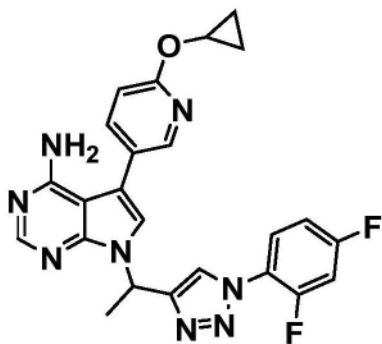
[1130] 实施例236:5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1132] 向7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备45,2.0g,4.32mmol)和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(4.58g,21.59mmol)在二噁烷:H<sub>2</sub>O(2:1,60mL)中的搅拌溶液中加入环丙基硼酸(927mg,1.79mmol),并将混合物在Ar下脱气。加入PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>.DCM(705mg,0.86mmol)并在80℃下将反应物在N<sub>2</sub>下搅拌16小时。将冷却的混合物减压浓缩,将残余物溶于EtOAc,用水洗涤,然后用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。通过制备型TLC将粗产物纯化两次,用MeOH:DCM洗脱,得到标题化合物,为棕色固体(250mg,15.34%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,MeOD-d<sub>4</sub>):0.64(m,2H),0.84-0.92(m,5H),1.98(m,1H),2.30-2.43(m,2H),5.95(m,1H),7.02(s,1H),7.36-7.43(m,2H),7.55(m,1H),7.81(m,1H),8.07(s,1H),8.33(s,1H)。LCMS m/z=378.4[MH]<sup>+</sup>

[1133] 实施例237:5-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

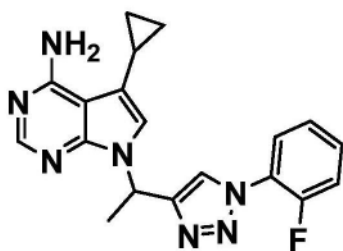
[1134]



[1135] 向7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备44, 1g, 2.14mmol)在二噁烷(20mL)和H<sub>2</sub>O(5mL)中的溶液中加入6-环丙氧基吡啶-3-基硼酸(462mg, 2.57mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(247mg, 0.214mmol)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(680mg, 6.42mmol),并将反应物加热至90℃,保持5小时。减压蒸发冷却的混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用DCM:MeOH(15:1)洗脱,得到标题化合物,为白色固体(500mg, 49%)。LCMS m/z=475.1[MH]<sup>+</sup>

[1136] 实施例238:5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

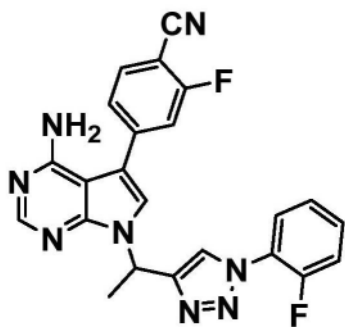
[1137]



[1138] 将7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备42, 36.1g, 80.4mmol)、环丙基硼酸(14.2g, 161mmol)、S-Phos(13.5g, 32.2mmol)和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(68.2g, 321mmol)在二噁烷(220mL)和H<sub>2</sub>O(110mL)中的悬浮液用N<sub>2</sub>脱气30分钟。加入Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(14.7mmol, 16.1mmol)并将反应物在100℃下加热18小时。将冷却的混合物在EtOAc(800mL)和水(600mL)之间分配,将混合物通过Celite®过滤并分层。将水相用EtOAc萃取,将合并的有机萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用丙酮:DCM(30:70至0:100)洗脱,得到标题化合物,为浅橙色固体(6.74g, 23%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.51-0.57(m, 2H), 0.83(m, 2H), 1.81(d, 3H), 2.04(m, 1H), 6.15(q, 1H), 6.56(s, 2H), 6.97(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.53-7.61(m, 2H), 7.81(m, 1H), 8.06(s, 1H), 8.54(s, 1H)。LCMS m/z=364.24[MH]<sup>+</sup>

[1139] 实施例239:4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苄腈

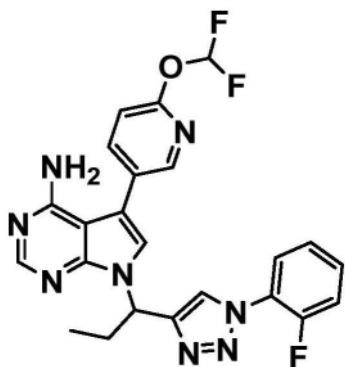
[1140]



[1141] 向7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备42,1.5g,3.34mmol)在二噁烷-水(15:7.5mL)中的搅拌溶液中加入4-氰基-3-氟苯基硼酸(1.1g,6.67mmol)、磷酸钾(2.83g,13.35mmol)和S-Phos(0.274mg,0.668mmol)。将混合物用N<sub>2</sub>脱气15分钟,加入Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.306mg,0.334mmol),将反应物用N<sub>2</sub>脱气10分钟,然后在100℃下搅拌1小时。将冷却的混合物通过Celite®过滤,并将滤液真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用EtOAc:Hex(60:40)洗脱,得到标题化合物,为棕色固体(550mg,37.16%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,MeOD-d<sub>4</sub>) 2.02(d,3H),6.36(m,1H),7.36-7.43(m,2H),7.48(m,2H),7.52-7.58(m,2H),7.76-7.82(m,2H),8.25(s,1H),8.42(s,1H).LCMS m/z=443.0[MH]<sup>+</sup>

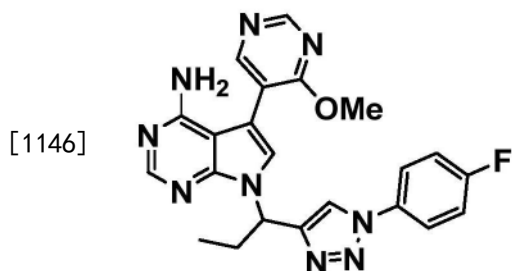
[1142] 实施例240:5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[1143]



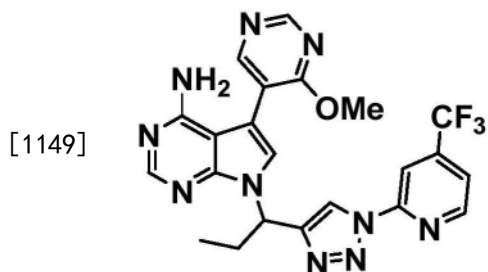
[1144] 将7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备45,470mg,1.0mmol)、(2-二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧硼戊烷-2-基)吡啶(385mg,1.4mmol)和CsF(623mg,4.1mmol)在MeCN(8mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的溶液在N<sub>2</sub>下脱气。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(234mg,0.20mmol)并将反应物在75℃下搅拌18小时。将冷却的反应物倒入水中并用EtOAc(2×)萃取。将合并的有机萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用MeOH:DCM(0:100至10:90)洗脱。通过硅胶柱色谱法重新纯化产物,用EtOAc:庚烷(50:50至100:0)洗脱,得到标题化合物,为黄色泡沫状物(211mg,43.8%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):0.86(t,3H),2.39(m,2H),6.10(m,1H),7.17(d,1H),7.43(m,1H),7.52-7.62(m,2H),7.74(s,1H),7.82(m,1H),7.89(s,1H),7.95(d,1H),8.25(s,1H),8.33(s,1H),8.72(s,1H).LCMS m/z=481.3[MH]<sup>+</sup>

[1145] 实施例241:7-{1-[1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



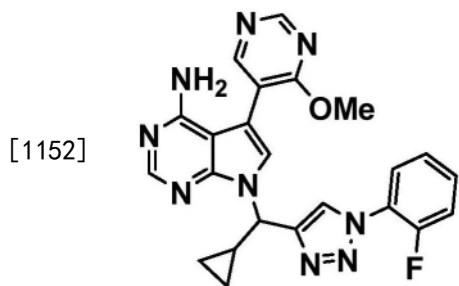
[1147] 按照与实施例240中所述的方法类似的方法,由7-{1-[1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备47和4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-嘧啶得到标题化合物,其为橙色泡沫状物(240.5mg, 54%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H). LCMS m/z=446.2 [MH]<sup>+</sup>

[1148] 实施例242:5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-(1-{1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1150] 按照与实施例240中所述的方法类似的方法,由5-碘-7-(1-{1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备52)和4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-嘧啶得到标题化合物,其为灰白色固体(18mg, 11%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.85 (t, 3H), 2.39 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.11 (q, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (m, 3H), 8.74 (s, 1H), 8.97 (s, 1H). LCMS m/z=496.8 [MH]<sup>+</sup>

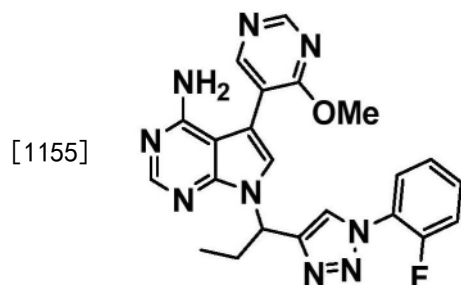
[1151] 实施例243:7-{环丙基[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1153] 按照实施例240中描述的程序,由7-{环丙基[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备53)和4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-嘧啶得到标题化合物,为浅棕色固体(900mg, 44%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.45 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.46

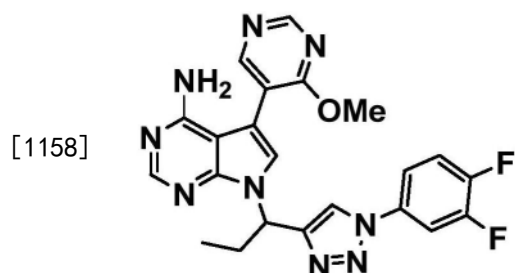
(d, 1H), 6.29 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS  $m/z=458.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1154] 实施例244: 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



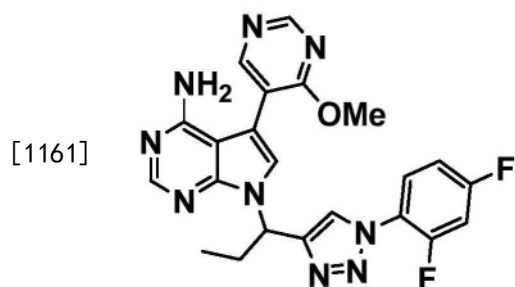
[1156] 向7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备45,100g,216.0mmol)在MeCN:水(4L,4:1)中的搅拌悬浮液中加入4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-嘧啶(71.36g,302.37mmol),所得反应物用Ar脱气15分钟。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(24.95g,21.6mmol),然后加入CsF(131.23g,863.9mmol),并将反应物在70℃下搅拌1.5小时。将混合物用EtOAc稀释,先后用水和盐水洗涤,将有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用MeOH:EtOAc(3:97)洗脱,得到黄色固体。将其用热(60℃)EtOAc和活性炭处理,将混合物通过Celite®过滤,并将滤液减压蒸发。将得到的固体悬浮在MeCN中,搅拌1小时,过滤,用MTBE洗涤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(39g,45%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS  $m/z=445.8$  [MH]<sup>+</sup>

[1157] 实施例245: 7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



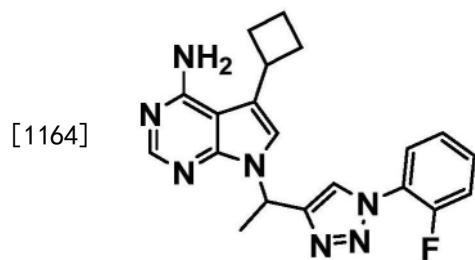
[1159] 将7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备48,400mg,0.86mmol)、4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-嘧啶(275mg,1.16mmol)和CsF(510mg,3.32mmol)在MeCN(13mL)和H<sub>2</sub>O(4mL)中的悬浮液在N<sub>2</sub>下脱气。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(100mg,0.09mmol)并将反应物在70℃下加热2小时。将冷却的反应物与少量盐水倒入水中,并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并减压蒸发。所得油状物通过硅胶柱色谱法纯化,用MeOH:EtOAc(0:100至10:90)洗脱,得到标题化合物,其为橙色泡沫状物(235mg,58.7%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.95 (s, 1H). LCMS  $m/z=465.3$  [MH]<sup>+</sup>

[1160] 实施例246:7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1162] 按照实施例245中描述的方法,由7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备46)和4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊烷-2-基)-嘧啶得到标题化合物,收率60%(241.4mg)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.84 (t, 3H), 2.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS m/z=464.2 [MH]<sup>+</sup>

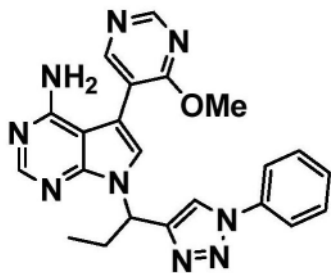
[1163] 实施例247:5-环丁基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1165] 将7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶4-胺(制备42, 3g, 6.68mmol)的THF (150mL)的搅拌溶液用Ar脱气30分钟。加入Pd(OAc)<sub>2</sub> (300mg, 1.34mmol)、s-Phos (1.1g, 2.67mmol),接着加入环丁基溴化锌(67mL, 33.39mmol, 0.5M的THF溶液),并在室温下将反应物在N<sub>2</sub>下搅拌6小时。将混合物用EtOAc稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化两次,用MeOH:DCM (2.5:97.5)洗脱,得到标题化合物,为灰白色固体(800mg, 31.75%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.91-1.95 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 8H), 2.33-2.42 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.26 (s, 1H). LCMS m/z=378.2 [MH]<sup>+</sup>

[1166] 实施例248:5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-{1-[1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

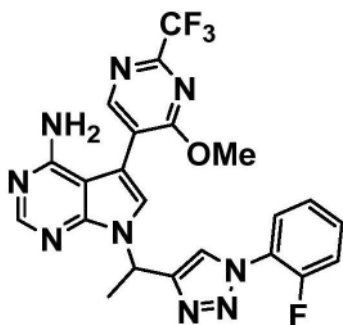
[1167]



[1168] 将 $\text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液 (66mL) 加入 $\text{N}'$ -{5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-N,N-二甲基甲脒 (制备6, 1g, 2.072mmol) 在MeOH (33mL) 中的搅拌溶液中, 并将反应物在80℃下在密封管中保持12小时。将冷却的反应混合物用DCM稀释, 用水洗涤, 然后用盐水洗涤。将有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物, 用MeOH:DCM (3:97) 洗脱, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (530mg, 59.55%)。 $^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 0.84 (t, 3H), 2.32 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.06 (m, 1H), 6.36 (br s, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (s, 1H)。LCMS  $m/z$  = 427.6 [MH] $^+$

[1169] 实施例249: 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

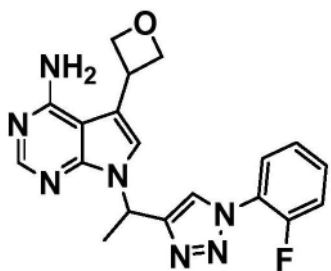
[1170]



[1171] 将37% $\text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液 (0.4mL) 加入到4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (制备36, 38mg, 0.07mmol) 的二噁烷 (0.2mL) 溶液中, 并且将反应物在微波辐射下在130℃下加热45分钟。将反应物倒入约10mL水中并用EtOAc萃取。将合并的有机物干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 真空浓缩, 得到37mg粗产物。通过制备型HPLC柱纯化粗物质, 得到标题化合物 (1.4mg, 4%)。LCMS  $m/z$  = 500.0 [MH] $^+$

[1172] 实施例250: 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(氧杂环丁烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

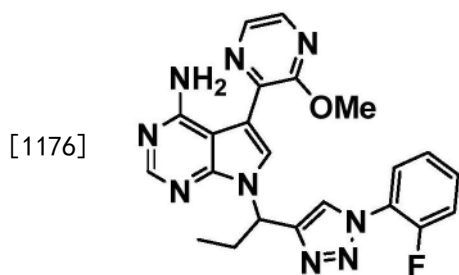
[1173]



[1174] 将37%的 $\text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液 (0.6mL) 加入到4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三

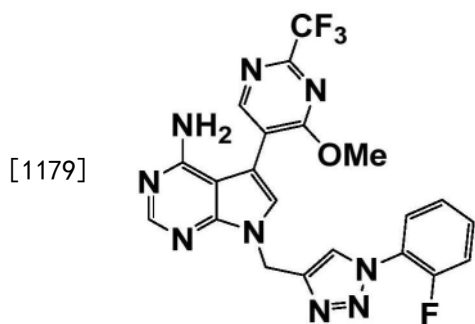
唑-4-基]乙基}-5-(氧杂环丁烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备35,77mg,0.19mmol))的二噁烷(0.3mL)溶液中,并将反应物在微波辐射下加热至130℃,保持30分钟。加入额外的37%的NH<sub>4</sub>OH水溶液(0.1mL)并将反应物在微波辐射下加热至130℃,保持另外30分钟。加入水,混合物用DCM萃取,将合并的有机萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,并真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化得到的浅橙色油状物,用MeOH:DCM(5:95至10:90)洗脱,得到标题化合物(32.4mg,44.8%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 1.88(d,3H),4.50-4.60(m,3H),5.04(m,2H),6.24-6.28(m,1H),6.77(s,2H),7.32(s,1H),7.42(m,1H),7.54-7.63(m,2H),7.84(m,1H),8.12(s,1H),8.61(s,1H).LCMS m/z=380.1[MH]<sup>+</sup>

[1175] 实施例251:7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1177] 按照与实施例250中所述的程序类似的程序,由4-氯-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备37)得到标题化合物(252mg,73%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 0.86(t,3H),2.45(m,2H),4.10(s,3H),6.13(t,1H),7.30(br s,2H),7.48(m,1H),7.55-7.62(m,2H),7.82(m,1H),8.10(d,1H),8.15(s,1H),8.24(s,1H),8.42(s,1H),8.76(s,1H).LCMS m/z=446.2[MH]<sup>+</sup>

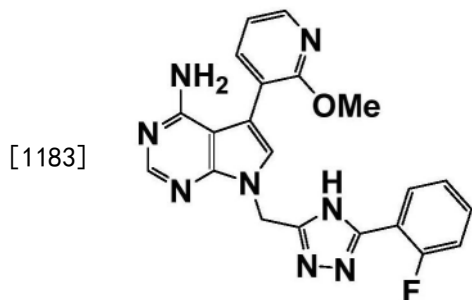
[1178] 实施例252:7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1180] 步骤1:将4-氯-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(制备64,0.22mmol,100mg)、5-溴-4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶(制备141,0.29mmol,74mg)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.88mmol,93mg)在EtOH(4.5mL)和H<sub>2</sub>O(0.5mL)中的悬浮液用N<sub>2</sub>脱气几分钟。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.022mmol,25mg)并将反应物加热至90℃保持3小时。将反应物在水中淬灭并用EtOAc(2×)洗涤。将合并的有机物干燥(MgSO<sub>4</sub>),真空蒸发至干,得到黄色固体,将其使用24g Isco硅胶Gold柱纯化,10-30-50%EtOAc/DCM梯度洗脱,得到4-氯-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,为白色固体(62.4mg)。该化合物无需进一步纯化即可用于步骤2。

[1181] 步骤2:在微波小瓶中将 $\text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液(0.4mL, 37%)加入到步骤1的产物(0.12mmol, 62mg)的二噁烷(0.2mL)溶液中,并将小瓶在130℃下微波辐射30分钟。加入另外的0.3mL  $\text{NH}_4\text{OH}$ 并使反应物重新经历相同的条件:将混合物倒入水的 $\text{H}_2\text{O}$ (20mL)中并用EtOAc(30mL $\times$ 2)萃取。将合并的有机物干燥( $\text{MgSO}_4$ )并蒸发至干,得到灰白色固体(47.9mg)。通过制备型HPLC纯化得到的固体,得到标题化合物(8mg, 13.7%)。LCMS  $m/z=486.0[\text{MH}]^+$

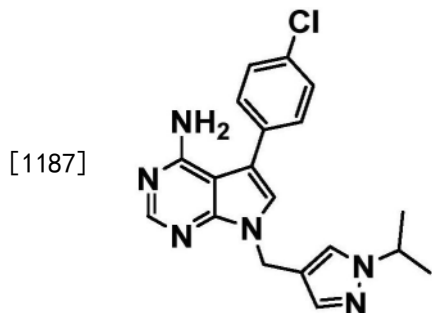
[1182] 实施例253:7-{[5-(2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1184] 步骤1:在室温下,向N'-(7-((5-(2-氟苯基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备30, 160mg, 0.266mmol)在DCM(16mL)中的搅拌溶液中加入TFA(0.408mL, 5.324mmol)。搅拌反应混合物并在回流下加热16小时,减压蒸发至干,得到N'-(7-((5-(2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(150mg, 粗品),为粘稠的黄色液体,其未经纯化即可使用在步骤2中。

[1185] 步骤2:在0℃下向步骤1的化合物(150mg)在MeOH(5mL)中的搅拌溶液中加入 $\text{NH}_4\text{OH}$ 水溶液(20mL),并将反应混合物在60℃下搅拌6小时。将混合物用10%的MeOH的DCM溶液萃取。将合并的有机物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并减压蒸发至干。通过制备型TLC纯化残余物,得到标题化合物,为灰白色固体(36mg, 27%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 3.87(s, 3H), 5.51(br s, 2H), 6.05(br s, 2H), 7.08(m, 1H), 7.38-7.65(m, 3H), 7.64(d, 2H), 7.95(t, 1H), 8.17(m, 2H), 14.21(br s, 1H)。LCMS  $m/z=417[\text{MH}]^+$

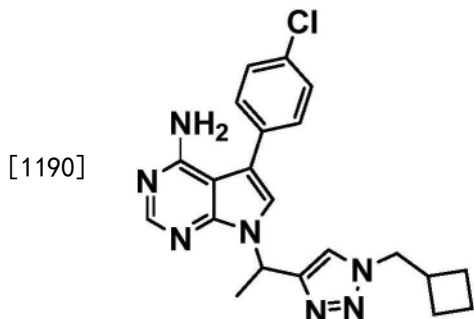
[1186] 实施例254:5-(4-氯苯基)-7-{[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1188] 向5-(4-氯苯基)-7-(1H-吡唑-4-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备38, 0.7g, 2.16mmol)的DMF(20mL)溶液中加入2-溴丙烷(0.32g, 2.59mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.41g, 4.32mmol),并将反应物在室温下搅拌18小时。将反应物用水稀释,用EtOAc萃取,分离有机

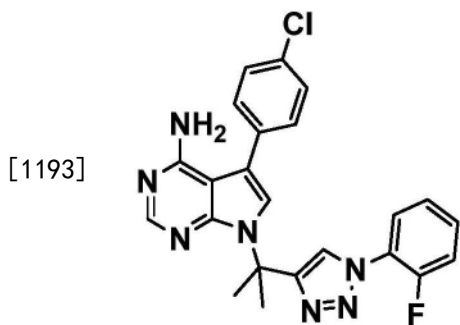
层,用盐水洗涤,干燥并蒸发。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到标题化合物(0.5g,63%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1.35 (d, 6H), 4.42 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.13 (br s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H). LCMS *m/z*=367.2 [MH]<sup>+</sup>

[1189] 实施例255: 5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(环丁基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



[1191] 将叠氮化钠(222mg, 3.42mmol)加入到环丁基甲基溴(102mg, 0.68mmol)的DMSO(5mL)溶液中,并将反应物在60℃下搅拌2小时。将冷却的混合物用水(5mL)稀释,并用乙醚(3×3mL)萃取。加入7-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(制备77, 100mg, 0.34mmol)、CuI(10mg, 0.052mmol)、DIPEA(500μL, 2.86mmol)、甲苯(2mL)和*t*-BuOH(0.5mL),并将反应物在室温下搅拌18小时。减压蒸发混合物,残留物经硅胶柱色谱法纯化,用DCM:DMA(0:100至90:10)洗脱,得到标题化合物,为浅棕色固体(29.2mg, 10.5%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1.25 (m, 1H), 1.71-1.84 (m, 7H), 1.94-1.98 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 6.18 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (s, 1H). LCMS *m/z*=408.18 [MH]<sup>+</sup>

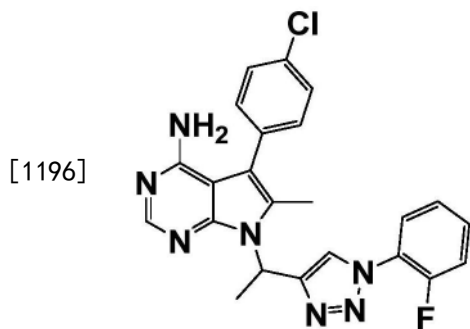
[1192] 实施例256: 5-(4-氯苯基)-7-{2-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙-2-基}-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



[1194] 将2-氨基-4-(4-氯苯基)-1-{2-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙-2-基}-1H-吡咯-3-甲腈(制备96, 23mg, 0.05mmol)溶解在甲酰胺(0.2mL, 5mmol)中,并在微波辐射下将反应物在180℃加热90分钟。将冷却的混合物用水(10mL)稀释,用EtOAc(2×10mL)萃取,并将合并的有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并减压蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,用MeOH:EtOAc洗脱,得到标题化合物,为棕色油状物。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 2.20 (s, 6H), 6.14 (br s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 6H), 7.84 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H). LCMS *m/z*=448.4 [MH]<sup>+</sup>

[1195] 实施例257: 5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-6-

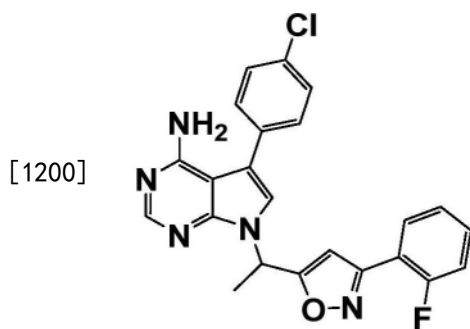
甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1197] 步骤1:在 $N_2$ 气氛下,在 $0^\circ\text{C}$ 下,向 $N'$ -(7-(丁-3-炔-2-基)-5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)- $N,N$ -二甲基甲脒(制备15,30mg,0.08mmol)在甲苯: $t$ -BuOH(1.5mL:0.4mL)中的搅拌溶液中加入1-叠氮基-2-氟-苯(32.21mg,0.21mmol),DIPEA(0.15mL)和CuI(8.6mg)。将反应物在室温下搅拌16小时,用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干,得到 $N'$ -5-(4-氯苯基)-7-(1-(1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)- $N,N$ -二甲基甲脒,为棕色胶状物(30mg,72.7%),其不经任何进一步纯化即可使用。

[1198] 步骤2:将 $\text{NH}_4\text{OH}$ (2mL)加入到在密封管中的步骤1的化合物(30mg,0.06mmol)的MeOH(1.5mL)搅拌溶液中。将反应物在 $60^\circ\text{C}$ 下搅拌16小时,并真空蒸发至干。将残余物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并真空蒸发至干。通过制备型TLC使用50%的EtOAc的己烷溶液纯化残余物,得到标题化合物,其为灰白色固体(19.0mg,51.73%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,MeOH- $d_4$ ) 1.24(m,2H),2.10(d,3H),2.28(s,3H),6.32(q,1H),7.36-7.74(m,6H),7.56(m,1H),8.08(s,1H),8.42(d,1H)。LCMS  $m/z=448.0[\text{MH}]^+$

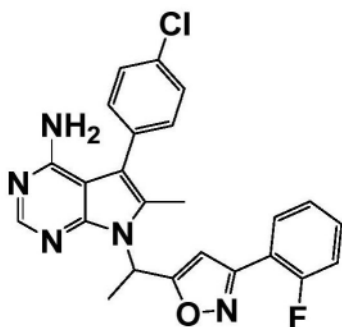
[1199] 实施例258:5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1201] 在 $70^\circ\text{C}$ 下,将5-(1-氯乙基)-3-(2-氟苯基)异噁唑(制备128,50mg,0.204mmol)、5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备80,46.1mg,0.204)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (166.44mg,0.511mmol)在DMF(0.5mL)中的搅拌悬浮液在 $N_2$ 下加热5小时。将反应混合物真空蒸发至干,用EtOAc稀释并用水洗涤。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用50%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到标题化合物,其为浅黄色固体(25mg,28%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,MeOD- $d_4$ ) 2.01(d,3H),6.33(q,1H),6.77(d,1H),7.20-7.30(m,2H),7.39(s,1H),7.46-7.52(m,5H),7.88(m,1H),8.20(s,1H)。LCMS  $m/z=434[\text{MH}]^+$

[1202] 实施例259:5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

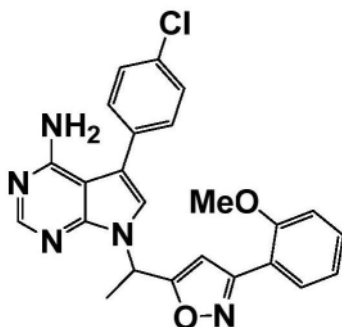
[1203]



[1204] 在0℃下向5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备24,25.0mg,0.097mmol)在DMF(1.0mL)中的搅拌溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(78.71mg,0.11mmol)。加入5-(1-氯乙基)-3-(2-氟苯基)异噁唑(制备128,23.9mg,0.242mmol),将反应混合物在60℃加热16小时。将反应物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并蒸发至干。通过制备型HPLC纯化残余物,得到标题化合物,为浅棕色固体(10mg,23%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) 2.08(d,3H),2.26(s,3H),6.33(q,1H),6.81(d,1H),7.23-7.30(m,2H),7.39(d,2H),7.50(d,2H),7.78-7.92(m,2H),8.09(s,1H)。LCMS m/z=448[MH]<sup>+</sup>

[1205] 实施例260:5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

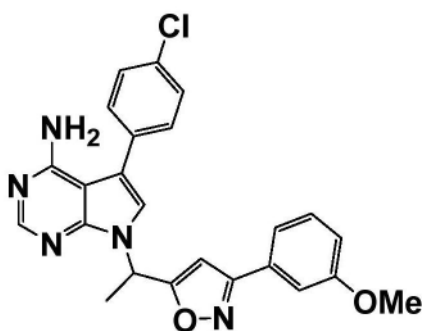
[1206]



[1207] 在室温下,将Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(267mg,0.82mmol)加入5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备80,80mg,0.328mmol)和5-(1-氯乙基)-3-(2-甲氧基苯基)异噁唑(制备124,93mg,0.393mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中,并将所得混合物在60℃下加热4小时。将反应混合物用水(20mL)稀释,并用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的萃取物用水、盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空蒸发。通过硅胶柱色谱纯化残余物,得到标题化合物,为灰白色固体(12.5mg,8.55%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) 1.99(d,3H),3.87(s,3H),6.32(q,1H),6.80(s,1H),7.00(t,1H),7.11(d,1H),7.36(s,1H),7.40-7.51m,5H),7.73(dd,1H)。LCMSm/z=446[MH]<sup>+</sup>

[1208] 实施例261:5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(3-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

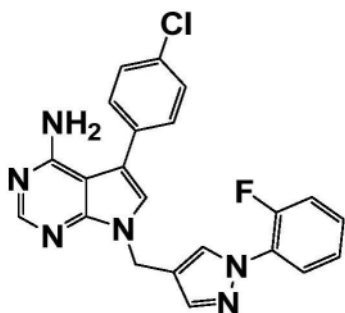
[1209]



[1210] 以与实施例260类似的方式,使用5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备80,105mg,0.443mmol)和5-(1-氯乙基)-3-(3-甲氧基苯基)异噁唑(制备126,90mg,0.369mmol),制备标题化合物,为灰白色固体(28mg,17%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) 1.99(s,3H),3.83(s,3H),6.31(q,1H),6.82(s,1H),7.02(m,1H),7.33-7.40(m,4H),7.45-7.53(m,4H),8.20(s,1H).LCMS m/z=446[MH]<sup>+</sup>

[1211] 实施例262:5-(4-氯苯基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

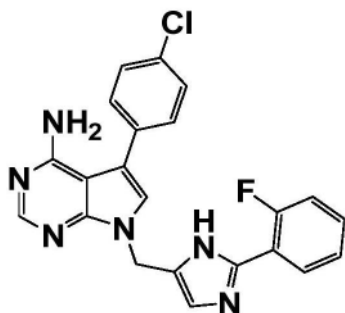
[1212]



[1213] 以与实施例260类似的方式,使用5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备80,50mg,0.204mmol)和4-(氯甲基)-1-(2-氟苯基)-1H-吡唑(制备98,43mg,0.204mmol)制备标题化合物,为灰白色固体(23mg,27%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) 5.39(s,2H),7.25-7.44(m,4H),7.45(m,4H),7.73(t,1H),7.76(s,1H),8.15(d,1H),8.21(s,1H).LCMS m/z=419[MH]<sup>+</sup>

[1214] 实施例263:5-(4-氯苯基)-7-{[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

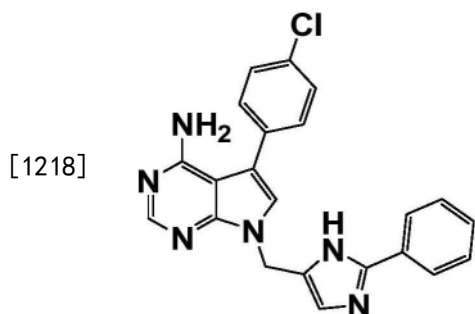
[1215]



[1216] 以与实施例260类似的方式,使用5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备80,58mg,0.24mmol)和5-氯甲基-2-(2-氟苯基)-1H-咪唑(制备105,50mg,0.24mmol),制备标题化合物,为灰白色固体(13mg,13%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,MeOD-d<sub>4</sub>) 5.41(m,1H),7.14-7.33

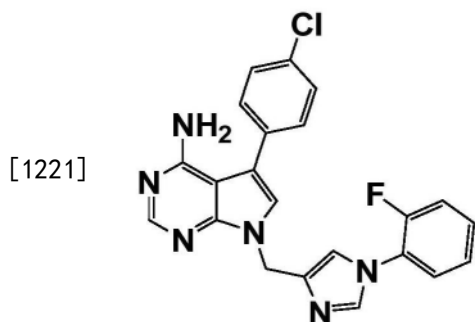
(m, 4H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.95 (m, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS  $m/z = 419$  [MH]<sup>+</sup>

[1217] 实施例264: 5-(4-氯苯基)-7-[(2-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



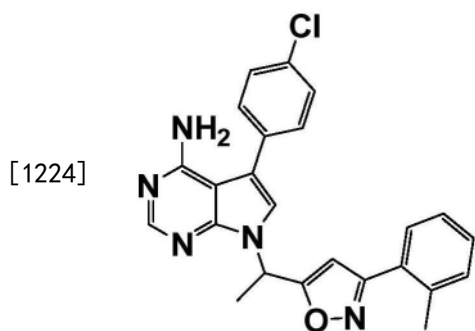
[1219] 以与实施例260类似的方式, 使用5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备80,300mg, 1.23mmol)和5-(氯甲基)-2-苯基-1H-咪唑(制备106,473mg, 2.45mmol), 制备标题化合物, 为浅黄色固体(25mg, 5.1%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 5.39 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.34-7.49 (m, 7H), 7.82 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS  $m/z = 401$  [MH]<sup>+</sup>

[1220] 实施例265: 5-(4-氯苯基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



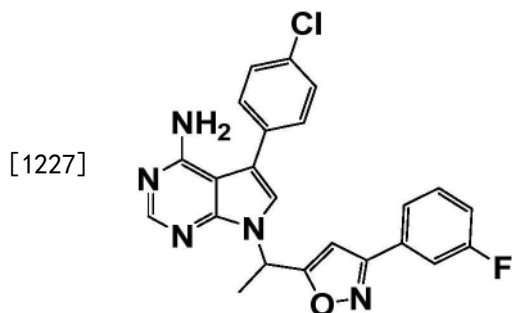
[1222] 以与实施例260类似的方式, 使用5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备80,80mg, 1.23mmol)和4-(氯甲基)-1-(2-氟苯基)-1H-咪唑(制备108,76mg, 0.36mmol), 制备标题化合物, 为灰白色固体(13.2mg, 10%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 5.32 (s, 2H), 6.13 (br s, 2H), 7.30-7.54 (m, 8H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.18 (s, 1H). LCMS  $m/z = 419$  [MH]<sup>+</sup>

[1223] 实施例266: 5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



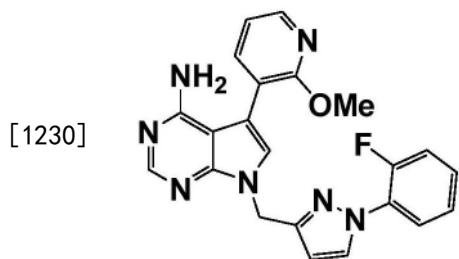
[1225] 以与实施例260类似的方式,使用5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备80,100mg,0.41mmol)和5-(1-氯乙基)-3-(邻甲苯基)异噁唑(制备132,109mg,0.49mmol),制备标题化合物,为灰白色固体(40mg,23%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) 2.00(d,3H),2.41(s,3H),6.34(q,1H),6.62(s,1H),7.22-7.36(m,3H),7.39(s,1H),7.44-7.52(m,5H),8.20(s,1H).LCMS m/z=430[MH]<sup>+</sup>

[1226] 实施例267:5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1228] 以与实施例260类似的方式,使用5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备80,100mg,0.41mmol)和5-(1-氯乙基)-3-(3-氟苯基)异噁唑(制备134,110mg,0.49mmol)制备标题化合物,为灰白色固体(40mg,23%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,MeOD-d<sub>4</sub>) 2.00(d,3H),6.31(q,1H),6.85(s,1H),7.22(m,1H),7.37(s,1H),7.43-7.52(m,5H),7.56(m,1H),7.64(m,1H),8.20(s,1H).LCMS m/z=434[MH]<sup>+</sup>

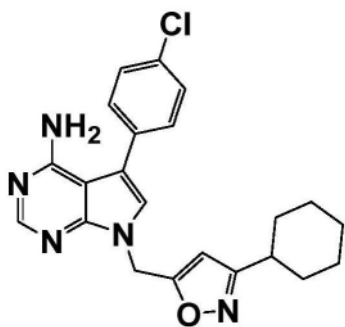
[1229] 实施例268:7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1231] 在室温下,向5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备22,115mg,0.47mmol)在DMF(8mL)中的搅拌溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(387.3mg,1.2mmol)和3-氯甲基-1-(2-氟苯基)-1H-吡唑(110mg,0.52mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16小时,用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空蒸发至干。通过制备型TLC(50%EtOAc-己烷)纯化残余物,得到标题化合物,为灰白色固体(12mg,6%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) 3.91(s,3H),5.45(s,2H),6.37(d,1H),6.94(dd,1H),7.13(s,1H),7.20-7.30(m,3H),7.54(m,1H),7.78(m,1H),7.85(t,1H),8.10(m,1H),8.25(s,1H).LCMS m/z=416[MH]<sup>+</sup>

[1232] 实施例269:5-(4-氯苯基)-7-[(3-环己基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

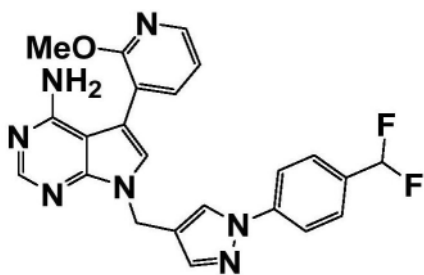
[1233]



[1234] 在0℃下,将NaH(60%的在油中的分散体,15mg,0.368mmol)加入到DMF(1mL)中的5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备80,100mg,0.409mmol)中,然后加入5-(氯甲基)-3-环己基异噁唑(82mg,0.409mmol)并将反应物在60℃下在密封管中搅拌3小时。将反应物用H<sub>2</sub>O淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机物洗涤(H<sub>2</sub>O),干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并真空蒸发至干。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,用100%DCM至95:5DCM:MeOH洗脱,得到标题化合物,为浅棕色固体(96mg,57%)。Mp:173-175℃。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) 1.21-1.38(m,5H),1.63-1.72(m,3H),1.81-1.86(m,2H),2.62-2.68(m,1H),5.53(s,2H),6.23(br s,2H),6.32(s,1H),7.46-7.54(m,5H),8.19(s,1H)。LCMS m/z=408.3[MH<sup>+</sup>]

[1235] 实施例270:7-({1-[4-(二氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基}甲基)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

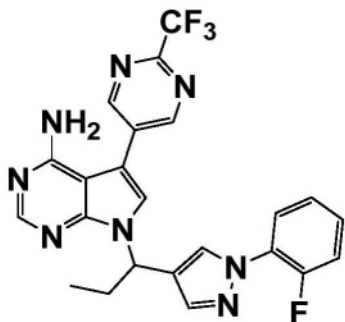
[1236]



[1237] 将1-溴-4-(二氟甲基)苯(625μmol)加入到在反应瓶中的5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(制备22;125μmol,40mg)。加入无水Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(312.5μmol,105mg),然后在Ar下加入反式N,N'-二甲基环己烷1,2-二胺(62.5μmol,10μL)和CuI(25μmol,4.8mg)。将反应小瓶在110℃下加热搅拌30小时。将反应物用DMSO(1mL)稀释,并通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物。LCMS RT=1.48分钟;LCMS m/z=448.37[MH<sup>+</sup>]

[1238] 实施例271:7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

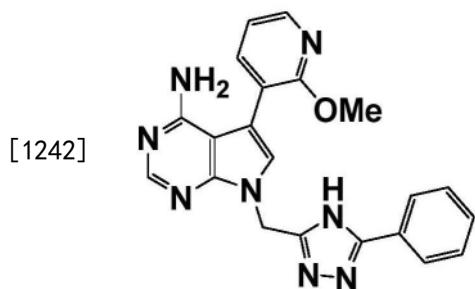
[1239]



[1240] 将N'-(7-(1-(1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)丙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-

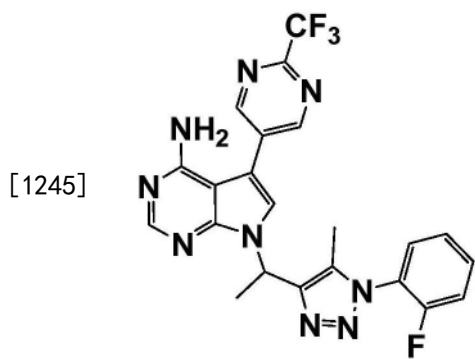
基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备4,300mg,0.56mmol),MeOH(10mL)和加入的 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20mL)的溶液在密封管中在100℃下搅拌过夜。将冷却的混合物稀释(EtOAc),用盐水洗涤,收集有机层,干燥并蒸发。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到标题化合物(120mg,44%)。 $^1\text{H}$ NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ) 0.83(t,3H),2.27-2.36(m,2H),5.92(m,1H),6.64(s,2H),7.31(m,1H),7.34-7.43(m,2H),7.74(m,1H),7.87(s,1H),7.96(s,1H),8.25(s,1H),8.309s,1H),9.06(s,2H)。LCMS  $m/z=483.1[\text{MH}]^+$

[1241] 实施例272:5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-[(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1243] 使用与实施例271类似的方法,利用N'-(5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-((5-苯基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备31)制备标题化合物,为灰白色固体(31mg,28%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) 3.90(s,3H),5.52(s,2H),5.73(s,2H),7.06(dd,1H),7.35(s,1H),7.46(m,3H),7.64(d,1H),7.97(m,2H),8.17(s,2H),13.98(br s,1H)。LCMS  $m/z=399[\text{MH}]^+$

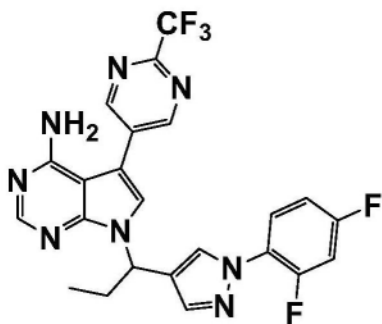
[1244] 实施例273:7-{1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1246] 将N'-(7-(1-(1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备8,900mg,1.67mmol)在二噁烷(20mL)和 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30mL)中的混合物在90℃下搅拌16小时。真空除去溶剂,通过用MeOH研磨纯化残余物,得到标题化合物(610mg,75%),为棕色固体。LCMS  $m/z=484.0[\text{MH}]^+$

[1247] 实施例274:7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

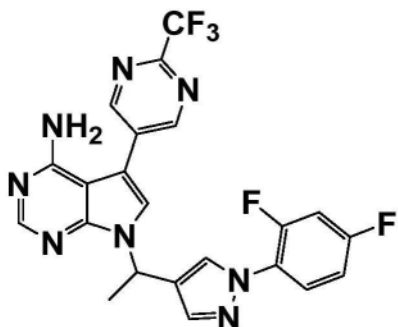
[1248]



[1249] 向密封管中加入N'-(7-(1-(1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)丙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备5,650mg, 1.17mmol)、二噁烷(10mL)和 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15mL)。将密封的管在90℃下搅拌16小时,冷却至室温并真空蒸发至干。通过制备型HPLC纯化残余物,用MeCN的水(0.1%TFA)溶液在8分钟内从40%至50%洗脱,得到标题化合物,为棕色固体(420mg,71%)。 $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 0.86(m, 3H), 2.35(m, 2H), 5.96(t, 1H), 7.25(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.80(s, 1H), 8.10-8.40(m, 4H), 8.54(s, 1H), 9.13(s, 2H)。LCMS  $m/z=501.5[\text{MH}]^+$

[1250] 实施例275:7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

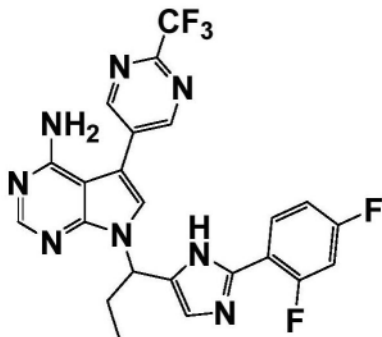
[1251]



[1252] 以与实施例274类似的方式,使用N'-(7-(1-(1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备3,0.4g,0.74mmol),制备标题化合物(300mg,83%)。LCMS  $m/z=487.0[\text{MH}]^+$

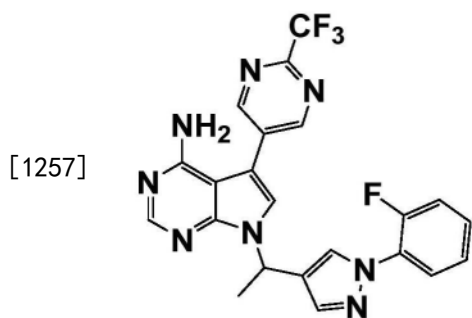
[1253] 实施例276:7-{1-[2-(2,4-二氟苯基)-2H-咪唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[1254]



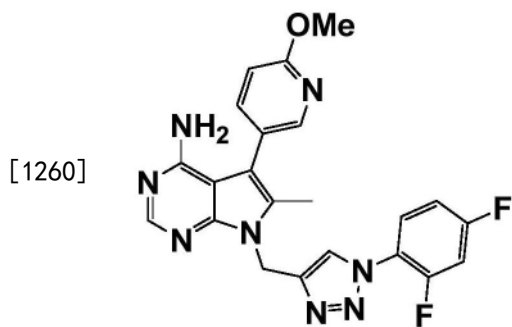
[1255] 以与实施例274类似的方式,采用N'-(7-(1-(2-(2,4-二氟苯基)-2H-咪唑-4-基)丙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备7,0.45g,0.81mmol),制备标题化合物(220mg,54%)。LCMS  $m/z=501.0[\text{MH}]^+$

[1256] 实施例277: 7-(1-(1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



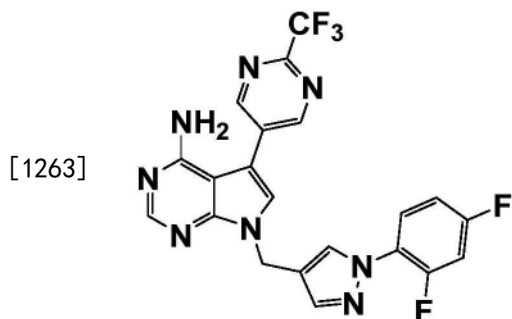
[1258] 以与实施例274类似的方式,使用N'-(7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备2,666mg,1.28mmol),制备标题化合物(400mg,67%)。LCMS  $m/z=469.1$  [MH]<sup>+</sup>

[1259] 实施例278: 7-{[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1261] 以与实施例274类似的方式,使用N'-(7-{[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备10,220mg,0.44mmol),制备标题化合物(54.5mg,28%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.39 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 5.86 (br s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.54 (s, 1H)。LCMS  $m/z=449.2$  [MH]<sup>+</sup>

[1262] 实施例279: 7-{[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[1264] 以与实施例274类似的方式,采用N'-(7-((1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒(制备1,750mg,1.422mmol),制备标题化合物(600mg,89%)。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 5.38 (s,

2H), 6.64 (br s, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 8.26 (s, 2H), 9.04 (s, 1H). LCMS  $m/z=473.1$  [MH]<sup>+</sup>

[1265] 通过与前述方法类似的方法制备以下化合物:

[1266] 实施例280: 5-(4-氯苯基)-7-[(3-环丙基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.71 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.10 (s, 1H). LCMS  $m/z=366.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1267] 实施例281: 5-(4-氯苯基)-7-[(1-环戊基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.71-1.78 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 2H), 4.84-4.90 (m, 1H), 5.10 (br s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). LCMS  $m/z=394.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1268] 实施例282: 5-(4-氯苯基)-7-[(4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2.36 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.17 (br s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.46-7.52 (m, 5H), 7.75 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS  $m/z=416.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1269] 实施例283: 5-(4-氯苯基)-7-{[3-(丙烷-2-基)-1,2-噁唑-5-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.24 (d, 6H), 3.02 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.43 (m, 4H), 8.36 (s, 1H). LCMS  $m/z=366.1$  [MH]<sup>+</sup>

[1270] 实施例284: 5-(4-氯苯基)-7-[(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.85 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.16 (br s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 13.47 (s, 1H). LCMS  $m/z=366.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1271] 实施例285: 5-(4-氯苯基)-7-{[5-(2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 5.70 (s, 2H), 7.10-7.24 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.88 (m, 1H), 8.42 (s, 1H). LCMS  $m/z=419.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1272] 实施例286: 7-{[1-(2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.86 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.03 (br s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.16 (m, 3H). LCMS  $m/z=491.2$  [MH]<sup>+</sup>

[1273] 实施例287: 5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(3-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 2.03 (d, 3H), 6.36 (q, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.58 (s, 1H). LCMS  $m/z=435.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1274] 实施例288: [4-(环丙氧基)苯基]-7-{1-[1-(3-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.67 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), 1.94 (d, 3H), 3.87 (m, 1H), 6.14 (br s, 2H), 6.32 (q, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.74 (s, 1H). LCMS  $m/z=457.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1275] 实施例289: 5-环丙基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.63 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.30 (s,

1H). LCMS  $m/z=349.9$  [MH]<sup>+</sup>

[1276] 实施例290: 7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-[2-(甲氧基甲基)环丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 0.86 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 1.16-1.26 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.86 (dd, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.30 (s, 1H). LCMS  $m/z=394.2$  [MH]<sup>+</sup>

[1277] 实施例292: [3-(4-氨基-7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)氮杂环丁烷-1-基](环丙基)甲酮; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.72 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.55 (s, 1H). LCMS  $m/z=433.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1278] 实施例293: 5-{1-[(环丙基甲基)磺酰基]氮杂环丁烷-3-基}-7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.38 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.30 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.66 (br s, 2H), 7.42-7.67 (m, 4H), 7.86 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H). LCMS  $m/z=483.1$  [MH]<sup>+</sup>

[1279] 实施例294: 5-环丁基-7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体1; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.91-1.95 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 8H), 2.33-2.42 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.26 (s, 1H). LCMS  $m/z=378.2$  [MH]<sup>+</sup>; RT[SFC方法A8]=4.963分钟

[1280] 实施例295: 5-环丙基-7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]环丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.69 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.29 (s, 1H). LCMS  $m/z=376.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1281] 实施例296: 7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4.15 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 10.78 (br s, 1H). LCMS  $m/z=418.2$  [MH]<sup>+</sup>

[1282] 实施例297: 7- {环丙基[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.45 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.73 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.45 (d, 1H), 6.06 (br s, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.54-6.62 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.77 (s, 1H). LCMS  $m/z=457.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1283] 实施例298: 7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]环丙基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.80 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.04 (br s, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.37 (s, 1H). LCMS  $m/z=443.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1284] 实施例299: 5-(1,3-苯并噁唑-7-基)-7- {[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 5.63 (s, 2H), 6.17 (br s, 2H),

7.39-7.61 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.78 (s, 1H). LCMS  $m/z=427.0$  [MH]<sup>+</sup>

[1285] 实施例300: (-) 7- {1- (2-氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基} 甲基} -5- (4-甲氧基嘧啶-5-基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体2; 使用SFC方法D4分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.45 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.46 (d, 1H), 6.29 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS  $m/z=458.1$  [MH]<sup>+</sup>; RT[SFC方法D2]=9.322min; [α]<sub>D</sub> MeOH=-19.9°.

[1286] 实施例301: 7- {1- (2-氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基} 甲基} -5- (1,3-噁唑-2-基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 5.65 (s, 2H), 7.40-7.67 (m, 5H), 7.86 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H). LCMS  $m/z=377.1$  [MH]<sup>+</sup>

[1287] 实施例302: 7- {1- [1- (2-氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 丙基} -5- (4-甲氧基嘧啶-5-基) -2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.95 (t, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.13 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.74 (s, 1H). LCMS  $m/z=460.2$  [MH]<sup>+</sup>

[1288] 实施例303: (+) 7- {1- [1- (2-氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 丙基} -5- (4-甲氧基嘧啶-5-基) -2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体1; 使用SFC方法B1分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.84 (t, 3H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.74 (m, 2H). LCMS  $m/z=460.3$  [MH]<sup>+</sup>; RT[SFC方法B2]=5.064min; [α]<sub>D</sub> MeOH=+4.4°

[1289] 实施例304: (-) 7- {1- [1- (2-氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 丙基} -5- (4-甲氧基嘧啶-5-基) -2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体2; 使用SFC方法B1分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.84 (t, 3H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.08 (m, 1H), 6.22 (br s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). LCMS  $m/z=460.3$  [MH]<sup>+</sup>; RT[SFC方法B2]=5.884min

[1290] 实施例305: (-) 7- {1- [1- (2,3-二氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 丙基} -5- (4-甲氧基嘧啶-5-基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体1; 使用SFC方法A10分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.87 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.10 (t, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS  $m/z=464.1$  [MH]<sup>+</sup>; RT[SFC方法A2]=4.106min; [α]<sub>D</sub> MeOH=-25.2°

[1291] 实施例306: (+) 7- {1- [1- (2,3-二氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 丙基} -5- (4-甲氧基嘧啶-5-基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体2; 使用SFC方法A10分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.87 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.10 (t, 1H), 6.32 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS  $m/z=464.1$  [MH]<sup>+</sup>; RT[SFC方法A2]=4.455min; [α]<sub>D</sub> MeOH=+27.3°

[1292] 实施例307: (+) 7- {1- [1- (2,5-二氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-基] 丙基} -5- (4-甲氧基嘧啶-5-基) -7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体1; 使用SFC方法F1分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.87 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.10 (t, 1H), 6.35 (br s, 2H),

7.50 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS  $m/z=464.1$  [MH]<sup>+</sup>; RT[SFC方法F2]=7.170min;  $[\alpha]_D^{25}$  MeOH=+25.9°

[1293] 实施例308: (-)-7-{1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体2; 使用SFC方法F1分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.87 (t, 3H), 2.36 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.10 (t, 1H), 6.35 (br s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 2H). LCMS  $m/z=464.1$  [MH]<sup>+</sup>; RT[SFC方法F2]=7.535min;  $[\alpha]_D^{25}$  MeOH=-21.9°

[1294] 实施例309: 7-{1-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体1; 使用HPLC方法C30分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.87 (t, 3H), 2.34-2.40 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.11 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.20-8.35 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.08 (s, 2H). LCMS  $m/z=497.2$  [MH]<sup>+</sup>; RT[HPLC方法C10]=2.339min

[1295] 实施例310: 7-{1-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体2; 使用HPLC方法C30分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.86 (t, 3H), 2.35-2.41 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.10 (m, 1H), 6.70 (br s, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.07 (s, 2H). LCMS  $m/z=497.2$  [MH]<sup>+</sup>; RT[HPLC方法C10]=2.882min

[1296] 实施例311: 7-{1-[1-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体1; 使用HPLC方法G3分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.86 (t, 3H), 2.37-2.41 (m, 2H), 6.10 (t, 1H), 6.67 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS  $m/z=502.1$  [MH]<sup>+</sup>

[1297] 实施例312: 7-{1-[1-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体2; 使用HPLC方法G3分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.86 (t, 3H), 2.33-2.41 (m, 2H), 6.10 (t, 1H), 6.67 (br s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.06 (s, 2H). LCMS  $m/z=502.1$  [MH]<sup>+</sup>

[1298] 实施例313: 5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体2; 使用HPLC方法C22A分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.85 (t, 3H), 2.33-2.41 (m, 2H), 6.09 (t, 1H), 6.77 (br s, 2H), 6.88-7.15 (dd, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.00 (s, 1H). LCMS  $m/z=484.1$  [MH]<sup>+</sup>; RT[HPLC方法C7]=4.154min.

[1299] 实施例314: 7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲氧基乙基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3.32 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.06 (br s, 2H), 6.42 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.54-7.66 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.74 (s, 1H). LCMS  $m/z=461.3$  [MH]<sup>+</sup>

[1300] 实施例315: 7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基](氧杂环丁烷-3-基)甲基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 4.05 (s,

3H), 4.32 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.75 (s, 1H). LCMS  $m/z$  = 474.2 [MH]<sup>+</sup>

[1301] 实施例316: (+) 5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体2; 使用SFC方法C3分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.54 (m, 2H), 0.76-0.85 (m, 6H), 2.20-2.33 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H). LCMS  $m/z$  = 378.4 [MH]<sup>+</sup>; RT[SFC方法C2] = 6.081min; [α]<sub>D</sub> MeOH = +29.5°

[1302] 实施例317: 5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.65 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.29 (s, 1H). LCMS  $m/z$  = 349.2 [MH]<sup>+</sup>

[1303] 实施例318: 5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 2.00 (d, 3H), 2.98 (s, 3H), 6.34 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.36-7.47 (m, 6H), 7.54 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS  $m/z$  = 447.8 [MH]<sup>+</sup>

[1304] 实施例319: 6-溴-5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺; LCMS  $m/z$  = 500.0 [MH]<sup>+</sup>

[1305] 实施例320: 4-氨基-5-[6-(环丙氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-(1)烷基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体1; 使用HPLC方法分离Q1; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.77 (m, 4H), 2.12 (d, 3H), 4.20 (m, 1H), 5.31 (br s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.38 (s, 1H). LCMS  $m/z$  = 500.1 [MH]<sup>+</sup>

[1306] 实施例321: 4-氨基-5-[6-(环丙氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体2; 使用HPLC方法分离Q1; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.79 (m, 2H), 0.86 (m, 1H), 2.10 (d, 3H), 4.33 (m, 1H), 6.52 (q, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.38 (s, 2H), 8.80 (s, 1H). LCMS  $m/z$  = 500.1 [MH]<sup>+</sup>

[1307] 实施例322: 4-氨基-7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-腈, 对映体1; 使用HPLCC34分离; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.93 (m, 3H), 2.50-2.57 (m, 2H), 6.26 (t, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LCMS  $m/z$  = 527.2 [MH]<sup>+</sup>; RT[HPLC方法C11] = 5.864min;

[1308] X射线晶体学方法

[1309] 以下方法用于获得几种化合物的X射线晶体学数据。

[1310] 实施例27的单晶X射线分析。

[1311] 在室温下通过BRUKER APEX衍射仪进行数据收集。数据收集包括omega和phi扫描。使用单斜晶系类空间群C2/c中的SHELX软件套件通过直接方法分析该结构。随后通过全矩阵最小二乘法细化该结构。使用各向异性位移参数找到并细化所有非氢原子。

[1312] 位于氮上的氢原子从傅立叶差异图中找到并且在距离受限的情况下细化。将剩余的氢原子置于计算的位置并使其能骑在其载体原子。最终的细化包括所有氢原子的各向同性位移参数。CF3组是无序的,并且模拟了两个占用。最终的R指数为3.8%。傅立叶的最终差异显示没有丢失或错位的电子密度。表XRAY-EX27总结了相关的晶体、数据收集和细化。

[1313] 表XRAY-EX27。实施例27的晶体数据和结构细化。

	经验式	C22 H13 N9 F4	
[1314]	式分子量	479.41	
	温度	296(2) K	
	波长	1.54178 Å	
	晶体系统	单斜晶系的	
	空间群	C2/c	
	晶胞尺寸	a = 40.9109(10) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
		b = 6.1608(2) Å	$\beta = 116.502(3)^\circ$ .
		c = 18.5613(5) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
[1315]	体积	4186.7(2) Å <sup>3</sup>	
	Z	8	
	密度 (计算值)	1.521 Mg/m <sup>3</sup>	
	F <sup>2</sup> 拟合优度	1.034	
	最终R指数 [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0383, wR2 = 0.0996	
	R指数(所有数据)	R1 = 0.0484, wR2 = 0.1062	

[1316] 实施例161的单晶X射线分析。

[1317] 发现实施例161的化合物为7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。

[1318] 在室温下通过Bruker APEX衍射仪进行数据收集。数据收集包括omega和phi扫描。使用空间群P2<sub>1</sub>中的SHELX软件套件通过直接方法分析该结构。随后通过全矩阵最小二乘法细化该结构。使用各向异性位移参数找到并细化所有非氢原子。位于氮上的氢原子从傅立叶差异图中找到并且在距离受限的情况下细化。将剩余的氢原子置于计算的位置并使其能骑在其载体原子。最终的细化包括所有氢原子的各向同性位移参数。不对称单元中的分子以伪对称关系排列。不对称单元中的两个分子都具有相同的手性。使用似然法分析绝对结构(Hoof 2008)使用PLATON(Spek2010)进行。假设样品是对映体纯的;结果表明绝对结构已正确分配。最终的R指数为4.9%。傅立叶的最终差异显示没有丢失或错位的电子密度。表XRAY-EX161总结了相关的晶体、数据收集和细化。

[1319] 表XRAY-EX161。实施例161的晶体数据和结构细化。

[1320]	经验式	C22 H16 F5 N9
--------	-----	---------------

式分子量	501.44	
温度	296(2) K	
波长	1.54178 Å	
晶体系统	单斜晶系的	
空间群	P2 <sub>1</sub>	
晶胞尺寸	a = 16.0097(8) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	b = 7.8827(5) Å	$\beta = 102.096(3)^\circ$ .
[1321]	c = 17.6077(10) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
体积	2172.8(2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
密度 (计算值)	1.533 Mg/m <sup>3</sup>	
F <sup>2</sup> 拟合优度	1.039	
最终R指数 [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0491, wR2 = 0.1256	
R指数(所有数据)	R1 = 0.0657, wR2 = 0.1381	

[1322] 实施例162的单晶X射线分析。

[1323] 发现实施例162的化合物为7-{(1R)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。

[1324] 在室温下通过Bruker APEX衍射仪进行数据收集。数据收集包括omega和phi扫描。使用单斜晶类空间群P2<sub>1</sub>中的SHELX软件套件通过直接方法分析该结构。随后通过全矩阵最小二乘法细化该结构。使用各向异性位移参数找到并细化所有非氢原子。位于氮上的氢原子从傅立叶差异图中找到并且在距离受限的情况下细化。将剩余的氢原子置于计算的位置并使其能骑在其载体原子。最终的细化包括所有氢原子的各向同性位移参数。使用似然法分析绝对结构 (Hoof 2008) 使用PLATON (Spek2010) 进行。假设提交的样品是对映纯的, 则结果表明绝对结构已正确分配。确认绝对构型与其他解析的单一对映体相反。最终的R指数为5.8%。傅立叶的最终差异显示没有丢失或错位的电子密度。表XRAY-EX162总结了相关的晶体、数据收集和细化。

[1325] 表XRAY-EX162。实施例162的晶体数据和结构细化。

经验式	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> F <sub>5</sub> N <sub>9</sub>	
式分子量	501.44	
温度	296(2) K	
波长	1.54178 Å	
晶体系统	单斜晶系的	
空间群	P2 <sub>1</sub>	
晶胞尺寸	a = 16.0163(6) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
[1326]	b = 7.8766(3) Å	$\beta = 102.117(2)^\circ$ .
	c = 17.6201(8) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
体积	2173.32(15) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
密度 (计算值)	1.533 Mg/m <sup>3</sup>	
F <sup>2</sup> 拟合优度	1.026	
最终R指数 [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0576, wR2 = 0.1374	
R指数(所有数据)	R1 = 0.0758, wR2 = 0.1487	
[1327]	软件和参考:	
[1328]	SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.	
[1329]	PLATON, A.L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.	
[1330]	MERCURY, C.F. Macrae, P.R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, J. Appl. Cryst. 39, 453-457, 2006.	
[1331]	OLEX2, Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H., (2009) .J. Appl. Cryst., 42, 339-341.	
[1332]	R.W.W. Hoofdt et al. J. Appl. Cryst. (2008) .41.96-103.	
[1333]	H.D. Flack, Acta Cryst. 1983, A39, 867-881.	
[1334]	用于CF支气管上皮细胞CFTR增强的Ussing室电生理学分析	
[1335]	根据公开的方法扩增和培养原代囊性纤维化人支气管上皮 (CF hBE) 细胞 (Neuberger et al., Ch. 4 of Cystic Fibrosis, Methods in Molecular Biology vol. 741, pp. 39-54 (2011)). 将Snapwell过滤器 (Corning Costar, cat. no. 3801) 上的分化良好的细胞 (在空气/液体界面处>30天) 安置在Ussing室 (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) 中。在27℃下测定F508del/F508del培养物, 并在35℃下测定G551D/F508del细胞。HEPES缓冲生理盐水 (组合物 (以mM计): 137NaCl, 4KCl, 1MgCl <sub>2</sub> , 1.8CaCl <sub>2</sub> , 10HEPES Na) 用于顶端和基底外侧室。用空气鼓泡室以促进混合, 并将电压钳位至零。依次加入阿米洛利 (30μM)、毛喉素 (10μM)、测试化合物 (4个递增浓度) 和CFTRinh-172 (20μM), 加入之间间隔20-25分钟。使用LabScribe2获取并分析短路电流。测试化合物响应相对于对于	

DMSO的响应(0%)和阳性对照增强剂(100%)的最大响应进行调节。

[1336] F508del CFTR增强的FRT离子通量测定

[1337] 稳定表达重组F508del V470 CFTR和卤化物敏感性黄色荧光蛋白的FischeR大鼠甲状腺(FRT)细胞系(Pedemonte et al., J.Clin.Invest.115(9) 2564-71 (2005)) 以在50uL/孔的培养基中按25000个细胞/孔接种到黑壁、透明底部组织培养处理的384孔板中(Corning, cat.no.3712)。一天后,将细胞在27℃/5%CO<sub>2</sub>下预温育16-24小时。然后用dPBS洗涤细胞,并通过加入20uL化合物稀释缓冲液(含有毛喉素和测试化合物的dPBS)用毛喉素(20μM)和测试化合物处理30分钟。将平板加载到FLIPR384荧光成像板读数器(Molecular Devices)中。在初始荧光读数后,加入碘化物缓冲液(25μL)(组合物(以mM计):137NaI, 1.5K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 8.1NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2.7KCl, 0.5MgCl<sub>2</sub>, 1CaCl<sub>2</sub>)并在约21秒后进行第二次荧光读数。数据处理涉及第二次荧光读数除以初始荧光读数,然后相对于针对DMSO(0%)和阳性对照增强剂(100%)的响应调节所得标准化终点荧光。

实施 例编 号	化合物名称	CF hBE Ussing EC <sub>50</sub> (nM)	FRT EC <sub>50</sub> (nM)
[1338]	1 4-氨基-5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	1.66	0.55
	2 4-氨基-5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 2	8.77	7.51
	3 4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	3.36	9.17

[1339]

4	4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 2	0.56	0.61
5	4-氨基-7-(1-(1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	7.73	7.69
6	4-氨基-7-(1-(1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基)乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 2	1.19	1.01
7	4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	1.84	2.76
8	4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 2	15.49	35.18
9	4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	20.38	12.16
10	4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 2	70.28	77.56
11	4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	33.47	19.80
12	4-氨基-7-(1-(1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	22.46	6.66
13	4-氨基-7-(1-(1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 2	266.93	96.78
14	4-氨基-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	12.96	23.61
15	4-氨基-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 2	7.00	7.22
16	4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	9.0	6.39
17	4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 2	49.5	45.29
18	4-氨基-7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	12.49	10.79
19	4-氨基-7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 2	34.70	69.62
20	4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	5.48	14.15
21	4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 2	0.45	0.87
22	4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	6.84	4.05
23	4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 2	32.50	41.79

[1340]

24	4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 单一对映体	30.00	21.52
25	4-氨基-5-(4-氯苯基)-7-{[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	40.95	95.94
26	4-氨基-5-(4-氯苯基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	35.73	129.66
27	4-氨基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	1.25	1.27
28	4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	N.D.	N.D.
29	4-氨基-7-{[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	2.24	2.33
30	4-氨基-5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	2.03	0.59
31	4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	N.D.	N.D.
32	4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	N.D.	N.D.
33	4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	N.D.	N.D.
34	4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	N.D.	N.D.
35	4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	N.D.	N.D.
36	4-氨基-7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	N.D.	N.D.
37	4-氨基-7-{[1-(2-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	16.28	13.53
38	4-氨基-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	N.D.	N.D.
39	4-氨基-7-{[1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	N.D.	N.D.
40	6-溴-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	1.30	2.18
41	6-溴-7-{[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
42	6-溴-5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
43	6-溴-5-(4-氯苯基)-7-{[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
44	6-溴-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.

[1341]

45	6-溴-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
46	6-溴-5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
47	6-溴-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
48	6-溴-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
49	6-溴-7-{1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
50	6-溴-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
51	6-溴-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
52	6-溴-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
53	6-溴-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
54	6-溴-7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
55	6-溴-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 单一对映体	N.D.	N.D.
56	6-溴-5-(4-氟苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
57	7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	65.88	28.80
58	5-(4-氟苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	28.89	231.93
59	5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	32.00	195.46
60	7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-5-(1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	80.00	45.26
61	7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-5-(异喹啉-8-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	1477.33
62	7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-5-(7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	2223.78
63	5-(6-氟-2-甲基喹啉-7-基)-7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	4536.99
64	7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	80.28	80.00
65	7-(4-氨基-7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮	N.D.	1420.13
66	7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-5-(1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	1321.00	572.78

[1342]

67	5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	142.00	54.59
68	5-(3-氟-4-甲基苯基)-7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	26.14	111.69
69	7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-5-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	915.49
70	7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-5-[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	30.65	110.41
71	7-{1-[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙基}-5-(1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	129.26
72	3-(4-氨基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-5-甲氧基苄腈	57.00	186.40
73	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	320.24
74	5-(2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	59.00	328.40
75	5-(4-乙氧基-3-氟苯基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	38.02	99.58
76	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	2379.55
77	5-[4-(环丙氧基)苯基]-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	17.40	62.46
78	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	1378.73
79	4-(4-氨基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-3-甲氧基苄腈	150.00	75.20
80	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	3780.33
81	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	338.00	378.76
82	5-(4-氯-2-甲氧基苯基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	25.00	77.38
83	5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	39.76	71.88
84	4-(4-氨基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-甲氧基苄腈	N.D.	1563.65
85	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(4-甲氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	56.93	73.44
86	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	659.00	539.38
87	5-(2,4-二甲氧基苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	55.00	102.18
88	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[4-(甲基硫烷基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	38.17	41.28

[1343]

89	5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	35.92	73.75
90	5-[2-氟-4-(甲基硫烷基)苯基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	34.80	45.48
91	1-[5-(4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-2-基]乙酮	N.D.	111.23
92	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	2418.75
93	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(3-甲氧基-5,6,7,8-四氢茶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	691.00
94	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	140.00	361.46
95	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	488.20
96	1-[4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯基]乙酮	133.00	98.61
97	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[3-(三氟甲基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	164.00	230.89
98	5-(4-氯-3-氟苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	27.99	40.87
99	5-(3-氯-5-氟苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	35.90	50.00
100	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	277.25
101	6-(4-氨基-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮	N.D.	4063.27
102	5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	321.59
103	7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	5149.07
104	5-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	331.23
105	5-[4-(二甲基氨基)苯基]-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	75.00	374.14
106	7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	2084.01
107	7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-5-[4-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	122.00	172.41
108	5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	706.36	1198.68
109	5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	68.57	36.53
110	5-环丁基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	6.21	2.65

[1344]

111	(-)-5-(4-氯苯基)-7-{(1R)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	135.93	533.25
112	(+)-5-(4-氯苯基)-7-{(1S)-1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	17.50	68.57
113	(-)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	818.00	826.09
114	(+)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	75.84	36.18
115	4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苄腈, 对映体 1	614.00	566.01
116	4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苄腈, 对映体 2	26.00	36.04
117	(+)-5-[4-(环丙氧基)苯基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	49.27	58.82
118	(-)-5-[4-(环丙氧基)苯基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	162.50	378.28
119	(-)-5-[6-(环丙氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	187.00	676.58
120	(+)-5-[6-(环丙氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	5.48	33.40
121	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	89.20	30.00
122	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	N.D.	1045.61
123	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	50.54	21.63
124	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	N.D.	1236.99
125	5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	199.00	395.01
126	5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	11.96	21.55
127	(-)-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	447.83	407.51
128	(+)-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	42.64	19.08
129	7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	10.67	8.46
130	7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	187.00	234.04
131	5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	282.00	623.43
132	(+)-5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	11.32	38.00

[1345]

133	(-)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	721.00	918.45
134	(+)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	28.90	13.41
135	(-)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	65.25	202.63
136	(+)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	3.46	15.35
137	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	10.26	5.86
138	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	260.71	265.51
139	(+)-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	3.00	5.71
140	(-)-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	63.00	171.17
141	(-)-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	133.00	277.11
142	(+)-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	4.58	5.02
143	5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	25.98	10.50
144	5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	N.D.	731.90
145	5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	29.73	26.03
146	5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	N.D.	1187.28
147	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	N.D.	478.67
148	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	25.69	12.44
149	(+)-7-{1-[1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	45.28	28.89
150	(-)-7-{1-[1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	926.00	297.54
151	(+)-7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	35.50	34.08
152	(-)-7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	445.00	182.50
153	7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	19.78	59.02
154	7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	326.70	630.35

[1346]

155	7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	9.17	38.57
156	7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	57.57	229.77
157	7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	239.00	432.94
158	7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	19.50	112.01
159	(+)-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	35.47	18.49
160	(-)-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	593.00	451.65
161	7-{(1S)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	10.88	8.60
162	7-{(1R)-1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	339.26	362.79
163	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	97.15	295.97
164	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	4.58	8.18
165	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	247.00	727.74
166	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	9.00	24.58
167	5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	50.52	24.97
168	5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	2334.47	2951.43
169	7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	4.90	7.98
170	7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	48.76	214.23
171	7-{1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	3.87	11.65
172	7-{1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	77.56	202.59
173	(-)-5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	26.66	29.26
174	(+)-7-环丙基-5-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	31.55	19.63
175	7-{(1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	8.00	9.89

[1347]

176	7-{[1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	106.00	203.77
177	7-{[1-[2-(2,4-二氟苯基)-2H-咪唑-4-基]丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	18.89	21.62
178	7-{[1-[2-(2,4-二氟苯基)-2H-咪唑-4-基]丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	N.D.	850.21
179	7-{[1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	23.07	9.97
180	7-{[1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	N.D.	1923.65
181	(+)-5-(4-氯苯基)-7-{[1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	24.49	538.07
182	(-)-5-(4-氯苯基)-7-{[1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	445.98	467.58
183	7-{[1-[3-(2-氟苯基)异噁唑-5-基]乙基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	305.28	508.58
184	7-{[1-[3-(2-氟苯基)异噁唑-5-基]乙基]-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	32.64	49.67
185	7-{[1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	14.36	34.73
186	7-{[1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	296.86	630.77
187	7-{[1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	12.97	13.18
188	7-{[1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	243.00	551.27
189	7-{[1-[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	10.18	6.72
190	7-{[1-[1-(2,4-二氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	N.D.	457.35
191	7-{[1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基]-5-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	103.00	918.14
192	4-(4-氨基-7-{[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苄腈	118.31	83.03
193	7-{[2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]甲基]-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	116.56	43.77
194	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-5-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	12.21	28.59
195	5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	25.29	63.62
196	5-[2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	49.00	15.59
197	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-5-(1,3-噁唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	811.00	254.38

[1348]

198	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(四氢呋喃-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	2118.00	>25000
199	5-(2,5-二氢呋喃-2-基)-7-((1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
200	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	477.59	100.23
201	没有制备实施例 201	-	-
202	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	798.00	922.43
203	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	2534.00	1606.59
204	5-(2-(二氟甲基)嘧啶-5-基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
205	5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
206	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	10.80	22.85
207	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(3-甲氧基吡啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	238.33	225.67
208	5-(4-氟苯基)-7-{1-[1-(3-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	55.00	404.18
209	5-(4-氟苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	295.00	343.12
210	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	158.22	123.09
211	5-(4-氟苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	25.92	109.46
212	5-[4-(环丙氧基)苯基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	12.21	68.22
213	5-[6-(环丙氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	23.11	58.63
214	5-[4-(环丙氧基)苯基]-7-{1-[1-(3-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	39.64	90.62
215	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	183.73	79.27
216	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	58.83	25.21
217	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
218	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
219	7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.

[1349]

220	5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7-[1-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
221	5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
222	5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
223	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	7.23	11.13
224	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	18.97	9.04
225	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(1,3-噁唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	93.22	37.31
226	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
227	7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
228	7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
229	7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
230	5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
231	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
232	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
233	7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
234	7-{1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
235	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
236	5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	38.78	56.00
237	5-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
238	5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	133.00	60.57
239	4-(4-氨基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基}-2-氟苄腈	83.00	94.43
240	5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
241	7-{1-[1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.

[1350]

242	5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-(1-{1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	204.53	377.79
243	7-{环丙基[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	95.27	56.23
244	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	61.55	34.12
245	7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	42.44
246	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[4-甲氧基嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	17.24
247	5-环丁基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	12.43	16.20
248	5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7-{1-[1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	55.40	25.93
249	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	27.72	12.15
250	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-(氧杂环丁烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	2197.25
251	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	5.41
252	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-[4-甲氧基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	23.91	27.62
253	7-{5-(2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	1344.00	719.10
254	5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	140.00	422.22
255	5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(环丁基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	64.70	259.42
256	5-(4-氯苯基)-7-{2-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙-2-基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	45.00	341.42
257	5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	38.30	288.88
258	5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	147.40	343.47
259	5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(2-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	52.01	205.66
260	5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(2-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	110.00	197.37
261	5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(3-甲氧基苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	232.00	168.99
262	5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	60.22	313.23
263	5-(4-氯苯基)-7-{2-(2-氟苯基)-1H-咪唑-5-基}甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	21.63	199.36

[1351]

264	5-(4-氯苯基)-7-[(2-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	35.40	176.29
265	5-(4-氯苯基)-7-[[1-(2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	3876.40
266	5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(2-甲基苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	252.72	138.20
267	5-(4-氯苯基)-7-{1-[3-(3-氟苯基)-1,2-噁唑-5-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	136.00	1123.17
268	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]甲基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	578.00	470.34
269	5-(4-氯苯基)-7-[(3-环己基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	22.70	478.17
270	7-{1-[4-(二氟甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基}甲基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	47.71	451.22
271	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
272	5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7-[(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	833.00	397.95
273	7-{1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
274	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
275	7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
276	7-{1-[2-(2,4-二氟苯基)-2H-咪唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
277	7-(1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]乙基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
278	7-{[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	152.00	218.72
279	7-{[1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	N.D.
280	5-(4-氯苯基)-7-[(3-环丙基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	126.70	2667.23
281	5-(4-氯苯基)-7-[(1-环戊基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	170.33
282	5-(4-氯苯基)-7-[(4-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	216.41	908.97
283	5-(4-氯苯基)-7-{[3-(丙-2-基)-1,2-噁唑-5-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	111.00	659.26
284	5-(4-氯苯基)-7-[(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	551.50	N.D.
285	5-(4-氯苯基)-7-{[5-(2-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	3504.00	3694.98

[1352]

286	7-{[1-(2,6-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	176.00	80.98
287	5-(4-氯苯基)-7-{1-[1-(3-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	254.00	112.12
288	[4-(环丙氧基)苯基]-7-{1-[1-(3-氟吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	39.64	90.62
289	5-环丙基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	342.00	141.76
290	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-[2-(甲氧基甲基)环丙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	997.00	668.58
291	没有制备实施例 291	-	-
292	[3-(4-氨基-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)氮杂环丁烷-1-基](环丙基)甲酮	N.D.	3205.94
293	5-{1-[(环丙基甲基)磺酰基]氮杂环丁烷-3-基}-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	1886.61
294	5-环丁基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	189.00	167.01
295	5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]环丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	389.33	184.93
296	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(3-甲氧基吡嗪-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	50.29	123.84
297	7-{环丙基[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	40.14	57.50
298	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]环丙基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	245.00	179.96
299	5-(1,3-苯并噁唑-7-基)-7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	273.00	235.15
300	(-)-7-{环丙基[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	453.04	154.01
301	7-{[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-5-(1,3-噁唑-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	461.00	359.89
302	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	297.00	232.22
303	(+)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	1636.00	2738.32
304	(-)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	134.86	190.32
305	(-)-7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	372.00	545.18
306	(+)-7-{1-[1-(2,3-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	26.12	22.22
307	(+)-7-{1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	55.39	45.80

[1353]

308	(-)-7-{1-[1-(2,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	430.00	361.69
309	7-{1-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	69.00	69.05
310	7-{1-[1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	N.D.	1296.62
311	7-{1-[1-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 1	110.99	249.62
312	7-{1-[1-(3,5-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	279.00	1019.89
313	5-[2-(二氟甲基)嘧啶-5-基]-7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	131.00	74.91
314	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-甲氧基乙基}-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	357.71	230.43
315	7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基](氧杂环丁烷-3-基)甲基}-5-(4-甲氧基嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	2934.00	933.26
316	(+)-5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺, 对映体 2	541.00	754.28
317	5-环丙基-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	87.01	128.66
318	5-(4-氟苯基)-7-{1-[1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	397.00	2992.44
319	6-溴-5-(4-氟苯基)-7-{1-[1-(3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺	N.D.	193.70
320	4-氨基-5-[6-(环丙氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	46.19	120.14
321	4-氨基-5-[6-(环丙氧基)吡啶-3-基]-7-{1-[1-(2,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]乙基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 2	140.59	359.50
322	4-氨基-7-{1-[1-(3,4-二氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]丙基}-5-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈, 对映体 1	33.76	49.93

[1354] N.D. = 未确定

[1355] 使用在35摄氏度下进行的G551D/F508del Ussing室测定获得以下数据。

[1356]

实施例编号	CF hBE EC <sub>50</sub> (nM)
27	17
134	826
161	303
162	8452