



(21)申請案號：105102649

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 28 日

(51)Int. Cl. : C07D473/34 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/01/29 美國

62/109,471

(71)申請人：和記黃埔醫藥（上海）有限公司（中國大陸）HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (CN)

中國大陸

(72)發明人：蘇 慰國 SU, WEI-GUO (US)；戴廣袖 DAI, GUANGXIU (CN)；賈紅 JIA, HONG (CN)；張竹林 ZHANG, ZHULIN (CN)；翁建陽 WENG, JIANYANG (CN)；維納布爾 珍妮弗 黛安 VENABLE, JENNIFER DIANE (US)；本貝內克 斯科特 達米安 BEMBENEK, SCOTT DAMIAN (US)；柴 文英 CHAI, WENYING (US)；梅杜納 史蒂文 保羅 MEDUNA, STEVEN PAUL (US)；基思 約翰 馬修 KEITH, JOHN MATTHEW (US)；埃克爾斯 溫迪 ECCLES, WENDY (US)；列布薩克 亞歷克 唐納德 LEBSACK, ALEC DONALD (US)；瓊斯 威廉 穆爾 JONES, WILLIAM MOORE (US)；史密斯 羅素 克里斯托弗 SMITH, RUSSELL CHRISTOPHER (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：0 共 255 頁

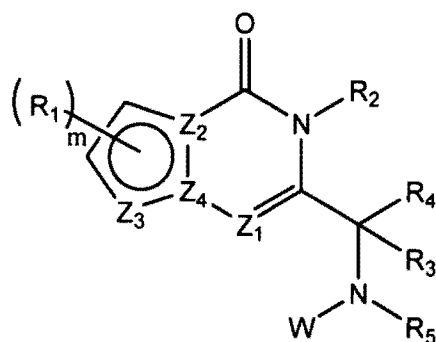
(54)名稱

新的雜芳基和雜環化合物、其組成物及方法

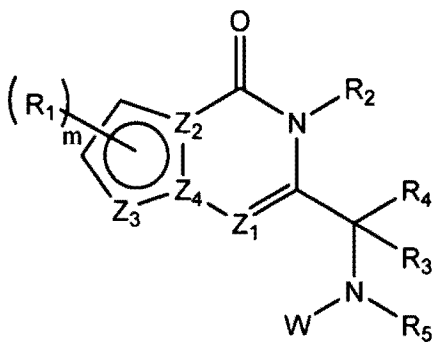
NOVEL HETEROARYL AND HETEROCYCLE COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

(57)摘要

本發明涉及新的式 I 的雜芳基和雜環化合物、包含它們的藥物組成物，以及它們在抑制 PI₃K 的活性及治療發炎性疾病、自體免疫性疾病和癌症中的用途和方法。

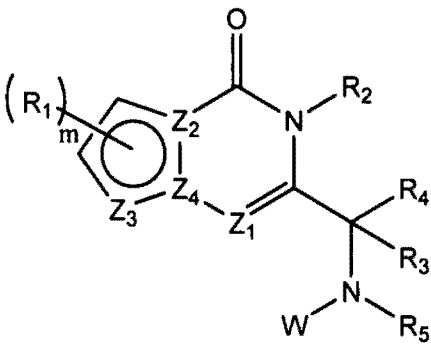


The invention relates to novel heteroaryl and heterocycle compounds of formula I and pharmaceutical compositions comprising them, uses and methods thereof for inhibiting the activity of PI₃K and for treating inflammatory and autoimmune diseases and cancer.



I

特徵化學式：



I

發明摘要

※ 申請案號：105/07649

※ 申請日：105.1.28

※ IPC 分類：

C07D 473/34, 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

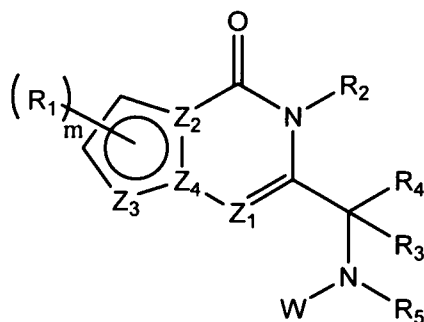
【發明名稱】(中文/英文)

新的雜芳基和雜環化合物、其組成物及方法

NOVEL HETEROARYL AND HETEROCYCLE COMPOUNDS,
COMPOSITIONS AND METHODS

【中文】

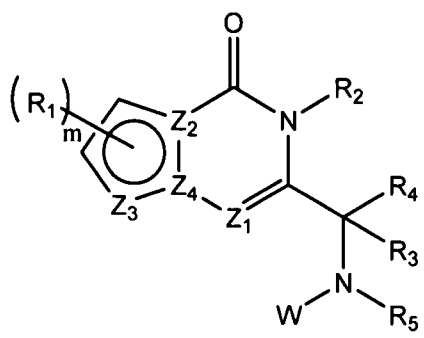
本發明涉及新的式 I 的雜芳基和雜環化合物、包含它們的藥物組成物，以及它們在抑制 PI₃K 的活性及治療發炎性疾病、自體免疫性疾病和癌症中的用途和方法。



I

【英文】

The invention relates to novel heteroaryl and heterocycle compounds of formula I and pharmaceutical compositions comprising them, uses and methods thereof for inhibiting the activity of PI₃K and for treating inflammatory and autoimmune diseases and cancer.



I

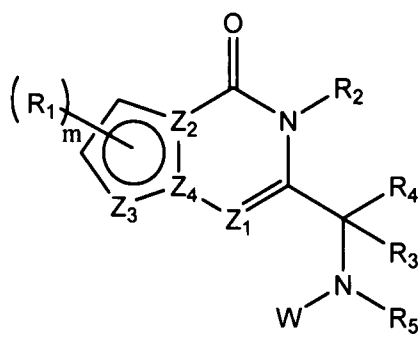
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

本案無圖式。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

新的雜芳基和雜環化合物、其組成物及方法

NOVEL HETEROARYL AND HETEROCYCLE COMPOUNDS,
COMPOSITIONS AND METHODS

【技術領域】

本發明涉及醫藥領域，更具體地說，涉及新的雜芳基和雜環化合物、包含它們的藥物組成物，以及它們在抑制PI₃K的活性及治療發炎性疾病、自體免疫性疾病和癌症中的用途和方法。

【先前技術】

磷酸肌醇 3-激酶(PI3-kinases 或 PI₃Ks)是一個酶家族，它參與調控細胞功能，例如細胞生長、增殖、分化、運動、存活和細胞內運輸。當細胞暴露於各種生物刺激後，PI₃Ks首先磷酸化磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸鹽(PtdIns(4,5)P₂, PIP₂)的肌醇環的 3' 位羥基，產生磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸鹽(PtdIns(3,4,5)P₃, PIP₃)。所產生的磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸鹽，藉由作為脂質-結合區域(例如各種細胞蛋白的普列克受質蛋白同源(PH)區域)的對接平臺成為第二傳信者而發揮重要的作用。這些包括觸發下游激酶級聯反應的激酶(例如 3-磷酸肌醇依賴性蛋白激酶 1(PDK1)和蛋白激酶 B(PKB)/Akt)，以及用來控制小 GTP 酶的活性的鳥嘌呤-核苷酸交換因子(例如 Vav 和 P-Rex)(T Rückle, M. K. 等人 *Nature*

Reviews Drug Discovery, 2006, 5, 903-918)。

根據序列同源性和脂質受質特異性，PI₃K 家族可分為三類：I、II 和 III。研究最多的和本發明的重點的 I 類 PI3Ks 是異二聚體蛋白，每個蛋白含有一個較小的調節區域和一個較大的 110 kDa 催化區域，該 110 kDa 催化區域有 4 個亞型，分化為 p110 α ，p110 β ，p110 γ 和 p110 δ (T. J. Sundstrom. 等人 *Org. Biomol. Chem.*, 2009, 7, 840 - 850)。其中：p110 α ，p110 β 和 p110 δ 一起被稱為 IA 類 PI₃K，它們與 p85 的調節亞基結合，並且主要經蛋白酪胺酸激酶-偶聯受體(RTK)和/或 Ras 蛋白啟動；而作為唯一的 IB 類成員的 PI₃K γ ，則與兩個非催化亞基 p101 或 p87 中的其中一個結合，並藉由直接與 G-蛋白 $\beta\gamma$ 二聚體和 Ras 蛋白相互作用經 G-蛋白偶聯受體(GPCRs)啟動，其中 Ras 蛋白與免疫功能和調節的各個方面有著廣泛的關聯。

所有四個 I 類催化 PI₃K 亞型都在體內顯示出了特徵性的表現模式。p110 α 和 p110 β 在所有細胞中普遍表現，而 p110 γ 和 p110 δ 主要在白血球，內皮細胞和平滑肌細胞中表現 (T. J. Sundstrom. 等人 *Org. Biomol. Chem.*, 2009, 7, 840-850)。刪除 IA 類亞型 p110 α 或 β 會引起胚胎死亡 (E9.5-E10)(Bi L, Okabe I. 等人 *J Biol Chem*, 1999, 274: 10963-8；Bi L, Okabe I. 等人 *Mamm Genome*. 2002, 13, 169-72)。雖然 p110 γ 缺陷型小鼠沒有最理想的免疫反應，但是它們仍能正常發育和繁殖，這是因為 p110 γ 在 T 細胞活化以及嗜中性球和巨噬細胞中的遷移有缺陷。p110 δ 缺

少型小鼠也是可以發育和繁殖的，但在 T、B 細胞活化中表現出顯著的缺陷(A Ghigo. 等人 *BioEssays* 2010, 32: 185-196)。

PI₃K/AKT 信號路徑的失調和過度活躍在癌細胞中已經牢固確立。原則上，調節 PI₃K 從而控制 PIP3 水平應該能調節 AKT 活性，並最終抑制腫瘤的生長。PI₃K δ 的表現一般只限於造血細胞類型。p110 δ 亞型在 B 細胞腫瘤中經組成性啟動。特定去活化 p110 δ 亞型的遺傳學和藥理學方法，已經證明了其在治療 B 細胞惡性腫瘤中的重要作用(B. J. Lannutti. 等人 *Blood*. 2011, 117, 591-594)。以往的研究表明，CAL-101 是一個有效的選擇性 p110 抑制劑，它對血液來源的癌細胞具有廣效的抗腫瘤活性(Lannutti B. J. *Am Soc Hematol*. 2008; 112. Abstract 16; Flinn I. W. 等人 *J. Clin.Oncol*. 2009; 27(A3543))。

除了癌症，PI₃K 也被認為是發炎和自體免疫性疾病的靶點。亞型 p110 δ 和 p110 γ 主要在免疫系統的細胞中表現，並有助於先天免疫和後天性免疫。p110 δ 和 p110 γ 調節多種免疫細胞的功能。例如，抑制 p110 δ 會導致抑制 B 細胞的活化和功能，會抑制 T 淋巴細胞的增殖、T 細胞的運輸和 Th1-Th2 的分化以及調節性 T 細胞的功能。抑制 p110 δ 和 p110 γ 會導致嗜中性球(白血球)趨化作用的抑制，會抑制肥大細胞活化、完整的巨噬細胞吞噬功能和內皮細胞的啟動。抑制 p110 γ 可啟動小膠質細胞(C. Rommel. 等人 *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2010, 1, 346,

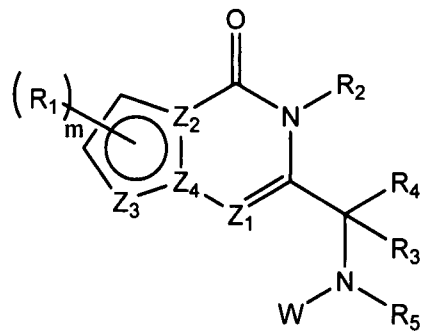
279-299)。因此，特異性的 $p110\delta$ 或 $p110\gamma$ 亞型抑制劑有望對這些疾病具有治療效果，而不干擾對其它細胞系統的正常功能起重要作用的常規 PI_3K 信號路徑。 $p110\delta$ 和 $p110\gamma$ 支持這一假設，即單獨阻斷 $p110\delta$ 、單獨阻斷 $p110\gamma$ 或兩者雙重阻斷，都會在藥理抑制中呈現出獨特的治療時機，但是這兩個 PI_3K 亞型同時作用有可能會在治療各種複雜的免疫介導的發炎性疾病中產生更好的臨床效果。就類風濕性關節炎而言，磷酸肌醇 3-激酶(PI_3Ks)，尤其是 $PI_3K\delta$ 和 $PI_3K\gamma$ ，在疾病進展的所有階段均起關鍵性和特異性作用：在 B 細胞和 T 細胞的抗原信號路徑中，在 FcRs 的信號下游路徑中，以及在肥大細胞、巨噬細胞、嗜中性球和滑膜細胞的細胞激素受體和趨化因子受體的信號下游路徑中(C. Rommel. 等人 *Nature Reviews Immunology*, 2007, 7, 191-201)。雖然類風濕性關節炎的發病機制尚不完全清楚，但是趨化因子和其他化學因子在發炎的關節中已經檢測到，並且負責補充關節中的白血球。這些當中，嗜中性球構成了最豐富的種群，並能夠誘導發炎反應和組織損傷(T Rückle, M. K. 等人 *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, 5, 903-918)。阻斷造血細胞的 $PI_3K\delta$ 和/或 $PI_3K\gamma$ 能有效抑制嗜中性球的趨化作用，相應地，也能抑制關節發炎和軟骨糜爛的發展。

本發明公開了一些新的化合物，在一些實施例中它們是包括 $p110\delta$ 、 $p110\gamma$ 、 $p110\alpha$ 和 $p110\beta$ 在內的 PI_3Ks 激酶活性抑制劑。這些化合物在治療與不適當的 $p110\delta$ 、

p110 γ 、p110 α 和 p110 β 活性相關的各種疾病中具有潛在的治療效果，如癌症，發炎性、過敏性和自體免疫性疾病及白血病等，尤其是全身性紅斑狼瘡(SLE)和類風濕性關節炎(RA)，過敏性疾病，呼吸系統疾病如哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)，多發性硬化症，以及發病和/或發展均由發炎性損傷驅動的所有的病理情況，如心肌梗塞和癌症。PI₃K抑制劑的例子已經在，例如，公開號為 WO 2014/015523 A1、WO 2014/015675 A1 和 WO 2014/015830 A1 的申請中描述，這些公開的內容係作為一個整體以引用的方式併入本文中。

【發明內容】

本發明提供了一種式 I 的化合物：



I

和/或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或其藥學上可接受的鹽，其中 Z₁、Z₂、Z₃、Z₄、W、m、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 如實施方式中所定義。

本發明還提供了一種藥物組成物，其包括至少一種式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或至少一種其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的賦形

劑(例如，一種藥學上可接受的載體)。

本發明還提供了一種體內或體外抑制 PI₃K 活性的方法，其包括使有效量的至少一種式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或至少一種其藥學上可接受的鹽與 PI₃K 接觸。

本發明還提供了一種治療個體中對抑制 PI₃K 有反應的疾病的方法，包括給予需要其的個體施用治療有效量的至少一種式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或至少一種其藥學上可接受的鹽。

本發明還提供了本文所述的至少一種式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或至少一種其藥學上可接受的鹽，用於治療對抑制 PI₃K 有反應的疾病。

本發明還提供了一種本文所述的至少一種式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或至少一種其藥學上可接受的鹽在製備用於治療對抑制 PI₃K 有反應的疾病的藥物中的用途。

本文所述的個體可以是人。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

定義

本說明書中所用的下列單詞、短語和符號通常具有如下所述的含義，其所使用的上下文中另有說明的除外。下列縮寫詞和術語在本文有所給出的含義：

不在兩個字母或符號之間的短劃線(“-”)用來表明取代基的連接位點。例如，-CONH₂ 指的是藉由碳原子連接。然而，當基團的連接位點對本領域技術人員來說是顯而易見的時候，例如，鹵素取代基，“-”可以被省略。

本文所用的術語“烷基”是指含有 1-18 個碳原子、較佳係 1-12 個碳原子、更佳係 1-6 個碳原子、特別佳係 1-4 個碳原子的直鏈或支鏈的飽和烴基。例如，“C₁₋₆ 烷基”是指含有 1-6 個碳原子的烷基。烷基的例子包括但不限於甲基(“Me”)、乙基(“Et”)、正丙基(“n-Pr”)、異丙基(“i-Pr”)、正丁基(“n-Bu”)、異丁基(“i-Bu”)、第二丁基(“s-Bu”)和第三丁基(“t-Bu”)。

本文所用的術語“烯基”是指含有一個或多個、例如 1、2 或 3 個碳碳雙鍵(C=C)的、含有 2-10 個碳原子、較佳係 2-6 個碳原子、更佳係 2-4 個碳原子的直鏈或支鏈的烴基。例如，“C₂₋₆ 烯基”是指含有 2-6 個碳原子的烯基。烯基的例子包括但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基和 2-丁烯基。

本文所用的術語“炔基”是指含有一個或多個、例如 1、2 或 3 個碳碳三鍵(C≡C)的、含有 2-10 個碳原子、較佳係 2-6 個碳原子、更佳係 2-4 個碳原子的直鏈或支鏈的烴基。例如，“C₂₋₆ 炔基”是指含有 2-6 個碳原子的炔基。炔基的例子包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基和 2-丁炔基。

本文所用的術語“鹵代”是指氟代、氯代、溴代和碘

代。所用術語“鹵素”是指氟、氯、溴和碘。

本文所用的術語“鹵代烷基”是指其中一個或多個氫原子、例如 1、2、3、4 或 5 個氫原子經鹵素原子替代的本文所定義的烷基，並且當兩個或更多個氫原子經鹵素原子替代時，所述鹵素原子可以彼此相同或不同。在一個實施方案中，本文所用的術語“鹵代烷基”是指其中兩個或更多個氫原子、例如 2、3、4 或 5 個氫原子經鹵素原子替代的本文所定義的烷基，其中所述鹵素原子彼此相同。在另一個實施方案中，本文所用的術語“鹵代烷基”是指其中兩個或更多個氫原子、例如 2、3、4 或 5 個氫原子經鹵素原子替代的本文所定義的烷基，其中所述鹵素原子彼此不完全相同。鹵代烷基的例子包括但不限於 -CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃ 等。

本文所用的術語“烷氧基”是指基團 -O-烷基，其中的烷基如上文所定義。烷氧基的例子包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基，包括它們的異構體。

本文所用的術語“環烷基”是指含有 3-12 個環碳原子、較佳係 3-8 個環碳原子、更佳係 3-6 個環碳原子的飽和的或部分不飽和的環狀烴基，其可以具有一個或多個環，較佳具有 1 個或 2 個環。例如，“C₃₋₈環烷基”是指含有 3-8 個環碳原子的環烷基。環烷基的環可以是飽和的，也可以具有一個或多個，例如一個或兩個雙鍵(即部分不飽和的)，但不是完全共軛的，也不是本文所定義的芳

基。環烷基的例子包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環庚基和環辛基。

本文所用的術語“芳基”是指由一個環或多個環稠合組成的含有 6-14 個環碳原子、較佳係 6-12 個環碳原子的碳環烴基，其中至少一個環是芳族環。例如，芳基包括苯基或含有 8-12 個環碳原子的稠合雙環碳環烴基，其中至少一個環是芳族環。芳基的例子包括但不限於苯基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、茛基、茛滿基、薹基。

本文所用的術語“雜芳基”是指：

具有 5、6 或 7 個環原子、較佳係具有 6 個環原子的單環芳族烴基，其在環中包含一個或多個、例如 1、2 或 3 個、較佳係 1 或 2 個獨立地選自 N、O 和 S (較佳係 N)的環雜原子，其餘環原子是碳原子；和

具有 8-12 個環原子、較佳係具有 9 或 10 個環原子的二環芳族烴基，其在環中包含一個或多個、例如 1、2、3 或 4 個、較佳係 1 或 2 個獨立地選自 N、O 和 S (較佳係 N)的環雜原子，其餘環原子是碳原子，其中至少一個環是芳族環。例如，二環雜芳基包括與 5-6 員環烷基環稠合的 5-6 員雜環芳族環。

當雜芳基中的 S 和 O 原子的總數超過 1 時，這些 S 和 O 雜原子彼此不相鄰。在一些實施方案中，雜芳基中的 S 和 O 原子的總數不超過 2。在一些實施方案中，雜芳基中的 S 和 O 原子的總數不超過 1。

雜芳基也包括其中的 N 環雜原子是 N-氧化物形式的那些雜芳基，例如 N-氧化吡啶基。

雜芳基的例子包括但不限於：吡啶基、N-氧化吡啶基，例如吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基或其 N-氧化物；吡嗪基，例如吡嗪-2-基、吡嗪-3-基；嘧啶基，例如嘧啶-2-基、嘧啶-4-基；吡唑基，例如吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基；咪唑基，例如咪唑-2-基、咪唑-4-基；噁唑基；異噁唑基；噻唑基；異噻唑基；噻二唑基；四唑基，例如四唑-5-基；三唑基；噻吩基；呋喃基；吡喃基；吡咯基；嗒吡基；苯并間二氧雜環戊烯基，例如苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯基；苯并噁唑基，例如苯并[d]噁唑基；咪唑并吡啶基，例如咪唑并[1,2-a]吡啶基；三唑并吡啶基，例如[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基；吲唑基；吡咯并嘧啶基，例如吡咯并[1,5-a]嘧啶基；四唑并吡啶基，例如四唑并[1,5-a]吡啶基；吡唑并嘧啶基，例如吡唑并[1,5-a]嘧啶基；苯并噻吩基；苯并呋喃基；苯并咪唑啉基；吲哚基；吲哚啉基；嘌呤基，例如 9H-嘌呤基和 7H-嘌呤基；喹啉基；異喹啉基；1,2,3,4-四氫喹啉基和 5,6,7,8-四氫異喹啉基。

本文所用的術語“雜環基”是指含有 3-14 個環原子、較佳係含有 4-12 個環原子的單環的、雙環的或三環的、飽和的或部分不飽和的環狀烴基，其環上含有一個或多個，例如含有 1、2、3 或 4 個，較佳係含有 1 或 2 個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子，而其餘的環原子為碳原子。

雜環基的環可以是飽和的，也可以具有一個或多個，例如一個或兩個雙鍵(即部分不飽和的)，但不是完全共軛的。連接點可以是雜環基中的碳原子或雜原子。但是，雜環基中的任何環都不是芳香的，因此雜環基不是本文所定義的雜芳基。

在一些實施方案中，“雜環基”是指環上含有一個或兩個獨立選自 N、O 和 S 的雜原子並且其餘的環原子為碳原子的 4 至 8 員，尤其是 4 員、5 員或 6 員單環雜環基。

● 雜環基也包括其中的 N 或 S 雜原子是其氧化物的那些基團。

● 雜環基的例子包括但不限於：環氧丙烷基，例如環氧丙烷-2-基或環氧丙烷-3-基；氮雜環丁烷基，例如氮雜環丁烷-2-基或氮雜環丁烷-3-基；吡咯烷基，例如吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基；四氫呋喃基，例如四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基；四氫吡喃基，例如四氫吡喃-2-基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-4-基；二氧雜環戊烷基，例如 1,3-二氧雜環戊烷基；二氧雜環己烷基，例如 1,4-二氧雜環己烷基，1,3-二氧雜環己烷基；嗎福林基、N-氧化嗎福林基，例如嗎福林-2-基、嗎福林-3-基、嗎福林-4-基(嗎福林代)(按其中的氧為指定的優先順序 1 進行編號)；硫代嗎福林基、1-氧代硫代嗎福林-4-基、1,1-二氧代硫代嗎福林-4-基；咪唑啉基，例如咪唑啉-2-基、咪唑啉-4-基；吡唑烷基，例如吡唑烷-2-基、吡唑烷-3-基；哌啶基或 N-氧化哌啶基，例如哌啶-1-基和哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基或者其 N-

氧化物；以及哌咭基，例如哌咭-1-基、哌咭-2-基、哌咭-3-基；八氫吡咯并[3,4-b]吡咯基。

本文所用的術語“氧代”是指=O基團。

本文所用的術語“視需要”、“視需要的”或“視需要地”意指隨後描述的事件或情況可以發生或可以不發生，並且該描述包括所述事件或情況發生的情形以及所述事件或情況不發生的情形。例如，“視需要經-OH取代的烷基”包括本文定義的“未經取代的烷基”和“經-OH取代的烷基”。本領域技術人員應當理解的是，對於含有一個或多個取代基的任意基團而言，所述基團不包括任何在空間上不切實際的、化學上不正確的、合成上不可行的和/或內在不穩定的取代模式。

本文所用的術語“經取代的”或“經……取代”意指給定原子或基團上的一個或多個氫原子經一個或多個選自給定的取代基組的取代基替換，條件是不超過該給定原子的正常化合價。當取代基是氧代(即=O)時，則單個原子上的兩個氫原子係經替換。只有當取代基和/或變數的組合導致化學上正確的且穩定的化合物時，這類組合才是允許的。化學上正確的且穩定的化合物意味著化合物足夠穩定，以至於能從反應混合物中被分離出來，並且隨後能經配製成至少具有實際效用的製劑。除非另有說明，取代基被命名入核心結構中。例如，當(環烷基)烷基被列為一種可能的取代基時，其表示該取代基是經環烷基取代的烷基，並且與分子其餘部分的連接點在烷基上。

本文所用的術語“經一個或多個取代基取代”意指給定的原子或基團上的一個或多個氫原子獨立地經一個或多個選自給定基團的取代基替換。在一些實施方案中，“經一個或多個取代基取代”意指給定的原子或基團經 1、2、3 或 4 個獨立地選自給定基團的取代基取代。

本發明的一些化合物可以作為立體異構體包括光學異構體存在。本發明包括所有這樣的立體異構體，例如純的單個立體異構體的製備以及富集每個異構體的製備，以及這樣的立體異構體的外消旋混合物和根據本領域技術人員所熟知的方法分離的單個對映異構體和非對映異構體。

本領域技術人員應當理解的是，一些式 I 的化合物可以包含一個或多個手性中心，因此存在兩個或更多個立體異構體。這些異構體的外消旋混合物、單個異構體和一種對映異構體富集的混合物，以及當有兩個手性中心時的非對映異構體和特定的非對映異構體部分富集的混合物均在本發明的範圍內。本領域技術人員還應當理解的是，本發明包括式 I 的化合物的所有單個立體異構體(例如對映異構體)、外消旋混合物或部分離析的混合物，以及在適當的情況下，包括其單個互變異構體。

換言之，在一些實施方案中，本發明提供了含有多種立體異構體純度的化合物，即以不同“ee”或“de”值表示的非對映體或對映體純度。在一些實施方案中，式 I 的化合物(例如如本文所述)有至少 80% ee (例如 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、

99.5%、99.9% ee，或任何在這些列舉的數值之間的數值)的對映體純度。在一些實施方案中，式 I 的化合物(例如如本文所述)有大於 99.9% ee 的對映體純度。在一些實施方案中，式 I 的化合物(例如如本文所述)有小於 80% ee 的對映體純度。在一些實施方案中，式 I 的化合物(例如如本文所述)有至少 80% de (例如 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9% de，或任何在這些列舉的數值之間的數值)的非對映體純度。在一些實施方案中，式 I 的化合物(例如如本文所述)有大於 99.9% de 的非對映體純度。在一些實施方案中，式 I 的化合物(例如如本文所述)有小於 80% de 的非對映體純度。

術語“對映體過量”或“ee”表示一種對映異構體相對於另一種對映異構體的多少。對於 R 和 S 對映異構體的混合物，對映體過量的百分比定義為 $|R - S| * 100$ ，其中 R 和 S 為混合物中各自對映異構體的莫耳或重量分率， $R + S = 1$ 。若已知一手性物質的旋光度，則對映體過量的百分比定義為 $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}})*100$ ，其中 $[\alpha]_{\text{obs}}$ 為對映異構體混合物的旋光度， $[\alpha]_{\text{max}}$ 為純的對映異構體的旋光度。

術語“非對映體過量”或“de”表示一種非對映異構體相對於另一種非對映異構體的多少，並用類推的方法根據對映體過量來定義。因此，對於非對映異構體 D1 和 D2 的混合物，非對映體過量的百分比定義為 $|D1 - D2| * 100$ ，其中 D1 和 D2 為混合物中各自非對映異構體的莫耳或重量分率， $D1 + D2 = 1$ 。

非對映體和/或對映體過量的測定可採用多種分析技術，包括核磁共振光譜法、手性柱層析法和/或光學旋光測定法，並根據本領域技術人員所熟悉的常規方案來完成。

外消旋混合物可以以其本身的形式使用或者離析成單個異構體使用。藉由離析可以得到立體化學上的純的化合物或者富集一種或多種異構體的混合物。分離異構體的方法是眾所周知的(參見 Allinger N. L.和 Eliel E. L., "*Topics in Stereochemistry*", 第 6 卷, Wiley Interscience, 1971), 包括物理方法, 例如使用手性吸附劑的層析法。可以由手性前驅物製備得到手性形式的單個異構體。或者, 可以藉由與手性酸(例如 10-樟腦磺酸、樟腦酸、 α -溴樟腦酸、酒石酸、二乙醯基酒石酸、蘋果酸、吡咯烷酮-5-羧酸等的單個對映異構體)形成非對映異構體鹽而由混合物化學分離得到單個異構體, 將所述的鹽分級結晶, 然後游離出離析的鹼中的一個或兩個, 視需要地重複這一過程, 從而得到一個或兩個基本上不包含另一種異構體的異構體, 即重量對映體純度為至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 99.5%的所需的立體異構體。或者, 可以將外消旋物共價連接到手性化合物(輔助物)上, 得到非對映異構體, 可藉由層析法或分級結晶法將其分離, 之後化學除去手性輔助物, 得到純的對映異構體。

本發明也包括式 I 代表的化合物的藥學上可接受的鹽, 較佳係下文所述的和本文所列舉的具體化合物的藥學上可接受的鹽, 以及其使用方法。

“藥學上可接受的鹽”，指的是無毒的、生物學上可耐受的或其它生物學上適合於給予治療個體的式 I 代表的化合物的游離酸或鹼的鹽。一般參見：S. M. Berge, 等人, “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66:1-19, 以及 Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl 和 Wermuth 編, Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002。

“藥學上可接受的鹽”包括但不限於：式 I 的化合物與無機酸形成的酸加成鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、硝酸鹽等；以及式 I 的化合物與有機酸形成的酸加成鹽，例如甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽和與式 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 n 是 0-4) 的鏈烷二羧酸形成的鹽等。“藥學上可接受的鹽”也包括帶有酸性基團的式 I 的化合物與藥學上可接受的陽離子例如鈉、鉀、鈣、鋁、鋰和銨形成的鹼加成鹽。所得的藥學上可接受的鹽中的式 I 的化合物與酸或陽離子的莫耳比包括但不限於：1：1、1：2、1：3 和 1：4。

此外，如果本文所述的化合物是以酸加成鹽的形式得到的，其游離鹼形式可以藉由鹼化該酸加成鹽的溶液獲得。相反地，如果產物是游離鹼形式，則其酸加成鹽、特別是藥學上可接受的酸加成鹽可以按照由鹼性化合物製備

酸加成鹽的常規操作藉由將游離鹼溶於合適的溶劑並且用酸處理該溶液來得到。本領域技術人員無需過多實驗即可確定各種可用來製備無毒的藥學上可接受的酸加成鹽或鹼加成鹽的合成方法。

術語“溶劑合物”意指包含化學計量的或非化學計量的溶劑的溶劑加成形式。一些化合物具有在固體狀態中網羅固定莫耳比的溶劑分子的傾向，從而形成溶劑合物。如果溶劑是水，則形成的溶劑合物是水合物，當溶劑是乙醇時，則形成的溶劑合物是乙醇合物。水合物是藉由一個或多個分子的水與一分子所述物質形成的，其中水保留其 H_2O 的分子狀態，這樣的組合能形成一種或多種水合物，例如半水合物、一水合物和二水合物。

本文所用的術語“基團”、“基”或“片段”是同義詞，用於表示可與其它分子片段連接的官能團或分子片段。

術語“活性成分”，用於表示具有生物活性的化學物質。在一些實施方案中，“活性成分”是具有製藥用途的化學物質。

術語“處置”或“治療”疾病或障礙是指給患有所述疾病或障礙、或者具有所述疾病或障礙的症狀、或者具有易患所述疾病或障礙的體質的個體施用一種或多種藥物物質、特別是本文所述的至少一種式 I 的化合物和/或至少一種其藥學上可接受的鹽，用以治癒、癒合、緩解、減輕、改變、醫治、改善、改進或影響所述疾病或障礙、所述疾病或障礙的症狀或者易患所述疾病或障礙的體質。在一些

實施方案中，所述疾病或障礙是癌症。

當涉及化學反應時，術語“處理”、“接觸”和“反應”意指在適當的條件下加入或混合兩種或更多種試劑，以產生所示的和/或所需的產物。應當理解的是，產生所示的和/或所需的產物的反應可能不一定直接來自最初加入的兩種試劑的組合，即，在混合物中可能存在生成的一個或多個中間體，這些中間體最終導致了所示的和/或所需的產物的形成。

術語“有效量”是指通常足以對需要治療具有由 PI_3K 活性介導的疾病或障礙的患者產生有益治療效果的 PI_3K 抑制劑的量或劑量。可以藉由常規方法(例如建模、劑量遞增研究或臨床試驗)結合常規影響因素(例如給藥或施藥的方式或途徑、藥物成分的藥代動力學、疾病或障礙的嚴重程度和病程、個體先前的或正在進行的治療、個體的健康狀況和對藥物的反應、以及主治醫生的判斷)來確定本發明中活性成分的有效量或劑量。典型的劑量範圍是從約 0.0001 至約 200 毫克活性成分每公斤個體體重每天，較佳係約為 0.001 至 100 毫克/公斤/天，或者約為 0.01 至 35 毫克/公斤/天，或者約為 0.1 至 10 毫克/公斤，每日一次或分劑量單位服用(例如，每日兩次、每日三次、每日四次)。對於一個 70 公斤的人而言，合適劑量例證範圍是從約 0.05 至約 7 克/天，或者約為 0.2 至約 5 克/天。一旦患者的疾病或障礙出現改善，可以調整劑量以維持治療。例如，根據症狀的變化可以將給藥劑量或給藥次數，或者將給藥劑量

和給藥次數減少至維持所期望的治療效果的水準。當然，如果症狀減輕到了適當的水準，可以停止治療。然而，對於症狀的復發，患者可能需要間歇性長期治療。

術語“抑制”是指生物活動或過程的基線活性的降低。“抑制 PI₃K 活性”是指相對於不存在至少一種式 I 的化合物和/或至少一種其藥學上可接受的鹽時的 PI₃K 活性，對存在本文所述的至少一種式 I 的化合物和/或至少一種其藥學上可接受的鹽的直接或間接反應導致的 PI₃K 活性的降低。活性的降低可以是由本文所述的至少一種式 I 的化合物和/或至少一種其藥學上可接受的鹽與 PI₃K 直接相互作用引起的，或者是由本文所述的至少一種式 I 的化合物和/或至少一種其藥學上可接受的鹽與一種或多種其它因子相互作用進而影響 PI₃K 活性引起的。例如，本文所述的至少一種式 I 的化合物和/或至少一種其藥學上可接受的鹽的存在可藉由直接與 PI₃K 結合而降低 PI₃K 的活性、可藉由直接或間接地影響另一種因子來降低 PI₃K 的活性，或者藉由直接或間接地減少存在於細胞或有機體中的 PI₃K 的量來降低 PI₃K 的活性。

本文所用的術語“個體”是指哺乳動物和非哺乳動物。哺乳動物是指哺乳類的任何成員，其包括但不限於：人；非人靈長類動物，如黑猩猩及其它猿類和猴類物種；農場動物，如牛、馬、綿羊、山羊和豬；家畜，如兔、狗和貓；實驗室動物，包括齧齒類動物，如大鼠、小鼠和豚鼠；等。非哺乳動物的例子包括但不限於鳥等。術語“個

體”並不限定特定的年齡或性別。在一些實施方案中，個體是人。

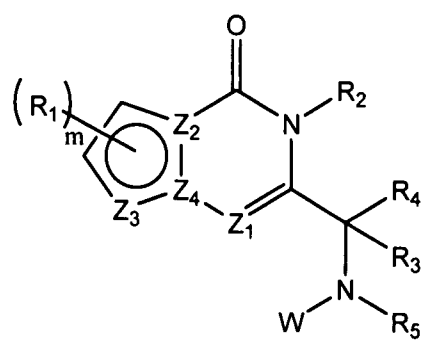
術語“藥學上可接受的”是指該術語後面限定的物質可用於製備藥物組成物，其通常是安全的、無毒的，並且在生物學上或其它方面沒有不希望的性質，尤其是對於人藥用而言。

本文所用的術語“約”意指近似、在……左右、大致或在……周圍。當術語“約”與數值範圍聯用時，它藉由將界限擴展至高於或低於所給出的數值來調整該範圍。一般而言，術語“約”在本文中用於將所給出的數值調整至高於或低於該數值 20%。

本文所用的未具體定義的技術和科學術語具有本發明所屬領域的技術人員通常理解的含義。

具體實施方式

一方面，本發明提供了式 I 的化合物：



I

或其藥學上可接受的鹽；以及其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，其中

Z₁ 和 Z₃ 獨立地為 N 或 CH；條件是 Z₁ 和 Z₃ 不同時為 N；

Z_2 和 Z_4 獨立地為 N 或 C，其中 Z_2 和 Z_4 中至少有一個為 N；

R_1 選自鹵素、-CN、 C_{3-6} 環烷基、乙烯基、乙炔基、苯基以及 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基視需要經一個或多個(例如，1、2 或 3 個)獨立地選自下列的基團取代：鹵素、-OH 和 C_{1-6} 烷氧基；

R_2 為 C_{1-6} 烷基，其視需要經一個或多個(例如，1、2 或 3 個)獨立地選自下列的基團取代： C_{3-6} 環烷基、苯基和 5-7 員(例如，5、6 或 7 員)雜芳基；或者

R_2 選自苯基、 C_{3-6} 環烷基、4-8 員雜環基和 5-10 員雜芳基，這些基團中的每一個均視需要經一個或多個(例如，1、2 或 3 個)獨立地選自下列的基團所取代：鹵素、-CN、 C_{1-6} 烷基、-SR^a、-S(O)_nR^b 以及 C_{1-6} 烷氧基，其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分別視需要經一個或多個鹵素取代；

R_3 和 R_4 分別獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷氧基以及 C_{1-4} 烷基，其中 C_{1-4} 烷基視需要經一個或多個 -OH 取代；

R_5 為 H 或 C_{1-4} 烷基；

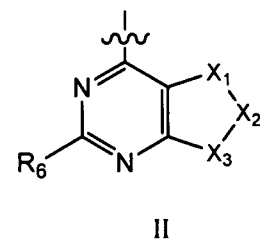
或者 R_3 、 R_5 和與它們相連接的原子一起形成 4-6 員單環的或雙環的、飽和的或部分不飽和的、視需要含有額外 1-2 個獨立地選自 N、O 和 S 的雜原子的雜環，該雜環視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素和 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基視需要經一個或多個鹵素取代；

R^a 和 R^b 分別獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基；

m 為 0、1 或 2；

n 為 1 或 2 ；

W 為式 II



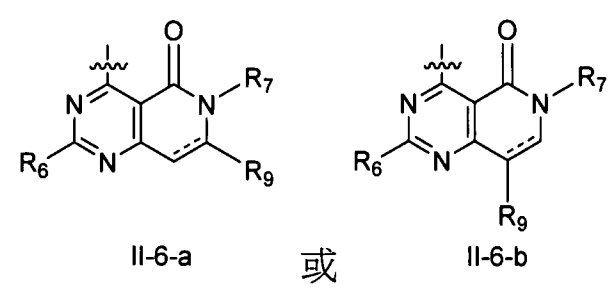
其中：

X₁ 為 C(O)，X₂ 為 NR₇，X₃ 為 NR₈、CHR₉；

X₁ 為 S(O)或 S(O)₂，X₂ 為 CH₂或 NR₁₀，X₃ 為 CH₂；或者

X₁ 為 C(O)，X₂ 為 CH₂，X₃ 為 NH、S 或 O；或者

W 為式 II-6-a 或式 II-6-b:

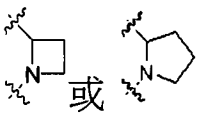


R₆ 為 H、-NH₂ 或 -NH(C₁₋₆ 烷基)；

R₇、R₈、R₉ 和 R₁₀ 分別獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 環烷基。

在式 I 化合物的一些實施方案中，m 為 0 或 1，其中如果 m 為 1，R₁ 選自鹵素、-CN、C₃₋₆ 環烷基、苯基以及 C₁₋₆ 烷基，其中 C₁₋₆ 烷基視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團取代：鹵素、-OH 和 C₁₋₆ 烷氧基；R₂ 為 C₁₋₆ 烷基，其視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團取代：環丙基和吡啶基；或者 R₂ 選自苯基、環丙基、環丁基、6 員雜環基和 6 員雜芳基，這些基團中的每一個均視需要經一個

或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素、-CN、C₁₋₆ 烷基、-SR^a、-S(O)_nR^b 以及 C₁₋₆ 烷氧基，其中 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基分別視需要經一個或多個鹵素取代；其中 R^a 和 R^b 分別獨立地為 C₁₋₆ 烷基；以及 R₃ 和 R₄ 分別獨立地為 H 或 C₁₋₄ 烷基；R₅ 為 H 或 C₁₋₄ 烷基；或者 R₃、R₅ 和與它們相連接的原子一起形成 4 或 5 員單環的、飽和的或部分不飽和的

雜環(例如，)，該雜環視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素和 C₁₋₆ 烷基，其中 C₁₋₆ 烷基視需要經一個或多個鹵素取代。

在一些實施方案中，m 為 0 或 1。

在式 I 化合物的一個實施方案中，m 為 1。

在式 I 化合物的一個實施方案中，m 為 0。

在一些實施方案中，R₁ 選自鹵素、-CN、C₃₋₆ 環烷基(例如，環丙基或環丁基)、苯基以及 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基或乙基)，其中 C₁₋₆ 烷基視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團取代：鹵素、-OH 和 C₁₋₆ 烷氧基(例如，甲氧基或乙氧基)。在一些實施方案中，m 為 1，R₁ 選自鹵素(例如，F、Cl 或 Br)、-CN、C₃₋₆ 環烷基(例如，環丙基或環丁基)、苯基以及 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基或乙基)，其中 C₁₋₆ 烷基視需要經一個或多個(例如，1、2 或 3 個)獨立地選自下列的基團取代：鹵素(例如，F)、-OH 和 C₁₋₆ 烷氧基(例如，甲氧基或乙氧基)。

在式 I 化合物的一個實施方案中，R₁ 選自鹵素(例如，

F、Cl 或 Br)、-CN、甲基、三氟甲基、羥甲基和甲氧基甲基。在一些實施方案中， R_1 為環丙基。

在式 I 化合物的一個實施方案中， m 為 1，並且 R_1 選自鹵素、-CN、甲基、三氟甲基、羥甲基和甲氧基甲基。在一些實施方案中， m 為 1，並且 R_1 為環丙基。

在式 I 化合物的一個實施方案中， m 為 1，並且 R_1 為 F、Cl 或 Br。在一些實施方案中， m 為 1，並且 R_1 為 F。在一些實施方案中， m 為 1，並且 R_1 為 Cl。

在式 I 化合物的一個實施方案中， R_2 為苯基或 5-10 員雜芳基，它們視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 $-SR^a$ 、 $-S(O)_nR^b$ 以及 C_{1-6} 烷氧基，其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分別視需要經一個或多個鹵素取代。 R^a 和 R^b 如本文所定義。

在式 I 化合物的一些實施方案中， R_2 為 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)，其視需要經一個或多個(例如，1、2 或 3 個)獨立地選自下列的基團取代：環丙基和吡啶基(例如，吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基)；或者 R_2 選自苯基、環丙基、環丁基、6 員雜環基(例如，哌啶、四氫吡喃)和 6 員雜芳基(例如，吡啶)，這些基團中的每一個均視需要經一個或多個(例如，1、2 或 3 個)獨立地選自下列的基團所取代：鹵素(例如，F、Cl)、-CN、 C_{1-6} 烷基、 $-SR^a$ 、 $-S(O)_nR^b$ 以及 C_{1-6} 烷氧基，其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分別視需要經一個或多個鹵素取代；其中 R^a 和 R^b 分別獨立地為 C_{1-6} 烷基。

在式 I 化合物的一個實施方案中， R_2 為苯基，其視需

要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^b$ 以及 C_{1-6} 烷氧基，其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分別視需要經一個或多個鹵素取代； R^a 和 R^b 分別獨立地為 C_{1-6} 烷基。在一些實施方案中， R_2 為苯基，其視需要經一個或多個(例如，1、2 或 3 個)獨立地選自下列的基團所取代：F、Cl、 $-\text{CN}$ 、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、 $-\text{S}$ -甲基、 $-\text{S}(\text{O})$ -甲基以及 $-\text{S}(\text{O})_2$ -甲基。在一些實施方案中， R_2 為苯基。在一些實施方案中， R_2 為苯基，其經一個選自下列的基團所取代：F、Cl、 $-\text{CN}$ 、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、 $-\text{S}$ -甲基、 $-\text{S}(\text{O})$ -甲基以及 $-\text{S}(\text{O})_2$ -甲基，例如，在苯基的 2、3 或 4 位被取代。

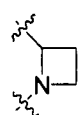
在式 I 化合物的一個實施方案中， R_2 為視需要經一個或多個鹵素(例如，F、Cl 或 Br)取代的苯基。在一些實施方案中， R_2 為視需要經一個鹵素(例如，F、Cl 或 Br)取代的苯基，例如，在苯基的 2、3 或 4 位被取代。

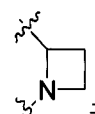
在式 I 化合物的一個實施方案中， R_2 為含有一個 N 或 O 的 6 員飽和雜環基，其視需要經 C_{1-6} 烷基(例如，甲基)取代。在一些實施方案中， R_2 為含有一個 N 的 6 員飽和雜環基。在一些實施方案中， C_{1-6} 烷基(例如，甲基)取代基直接連接在 N 上。

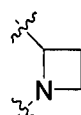
在式 I 化合物的一個實施方案中， R_2 為吡啶基。較佳地， R_2 為吡啶-2-基。

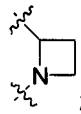
在式 I 化合物的一個實施方案中， R_3 和 R_4 分別獨立地

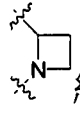
為 H 或 C₁₋₄ 烷基；R₅ 為 H 或 C₁₋₄ 烷基；或者 R₃、R₅ 和與它們相連接的原子一起形成 4 或 5 員單環的、飽和的或部分不飽和的雜環，該雜環視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素(例如，F)和 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基或乙基)，其中 C₁₋₆ 烷基視需要經一個或多個鹵素(例如，F)取代。在一些實施方案中，R₃ 和 R₄ 中的一個為 H，並且 R₃ 和 R₄ 中的另一個為 C₁₋₄ 烷基(例如，甲基)。在一些實施方案中，R₅ 為 H。在一些實施方案中，R₃、R₅ 和與它們相連接的原子一起形成 4 或 5 員單環的飽和環，該環視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素和 C₁₋₆ 烷基，其中 C₁₋₆ 烷基視需要經一個或多個鹵素取代。

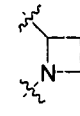
在式 I 化合物的一個實施方案中，R₃、R₅ 和與它們相連接的原子一起形成 ，其視需要經一個或多個(例如，1 或 2 個)獨立地選自下列的基團所取代：鹵素和 C₁₋₆ 烷基，其中 C₁₋₆ 烷基視需要經一個或多個鹵素取代。在一些實施

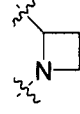
方案中， 未經取代。

在式 I 化合物的一個實施方案中，R₃、R₅ 和與它們相連接的原子一起形成 ，其視需要經一個或多個(例如，1 或 2 個)獨立地選自下列的基團所取代：鹵素(例如，F)、甲基、乙基和三氟甲基。

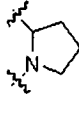
在一些實施方案中， 經一個選自下列的基團所取代：鹵素(例如，F)、甲基、乙基和三氟甲基，例如在與 N

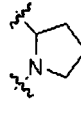
原子不相鄰的碳原子上經取代。在一些實施方案中， 經兩個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素(例如，F)、甲基、乙基和三氟甲基。在一些實施方案中，兩個取代基連接在

 的相同的碳原子上。在一些實施方案中，具有視需要經一個或兩個獨立地選自鹵素(例如，F)、甲基、乙基和三氟

甲基所取代的 的化合物的特徵在於：具有(1)至少 80% ee (例如 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9% ee，或任何在這些列舉的數值之間的數值)的對映體純度；和/或(2)至少 80% de (例如 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9% de，或任何在這些列舉的數值之間的數值)的非對映體純度。

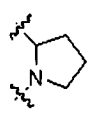
在式 I 化合物的一個實施方案中，R₃、R₅和與它們相

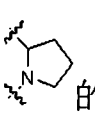
連接的原子一起形成，其視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素和 C₁₋₆ 烷基，其中 C₁₋₆ 烷基

視需要經一個或多個鹵素取代。在一些實施方案中， 未

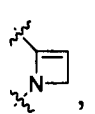
經取代。

在式 I 化合物的一個實施方案中，R₃、R₅和與它們相

連接的原子一起形成 ，其視需要經一個或多個(例如，1、2 或 3 個)鹵素(例如，F)取代。在一些實施方案中，具有視需要經一個或多個(例如，1、2 或 3 個)鹵素(例如，F)

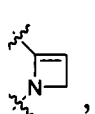
取代的  的化合物的特徵在於：具有(1)至少 80% ee (例如 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9% ee，或任何在這些列舉的數值之間的數值)的對映體純度；和/或(2)至少 80% de (例如 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9% de，或任何在這些列舉的數值之間的數值)的非對映體純度。

在式 I 化合物的一個實施方案中，R₃、R₅和與它們相

連接的原子一起形成 ，其視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素和 C₁₋₆ 烷基，其中 C₁₋₆ 烷基視

需要經一個或多個鹵素取代。在一些實施方案中， 未經取代。

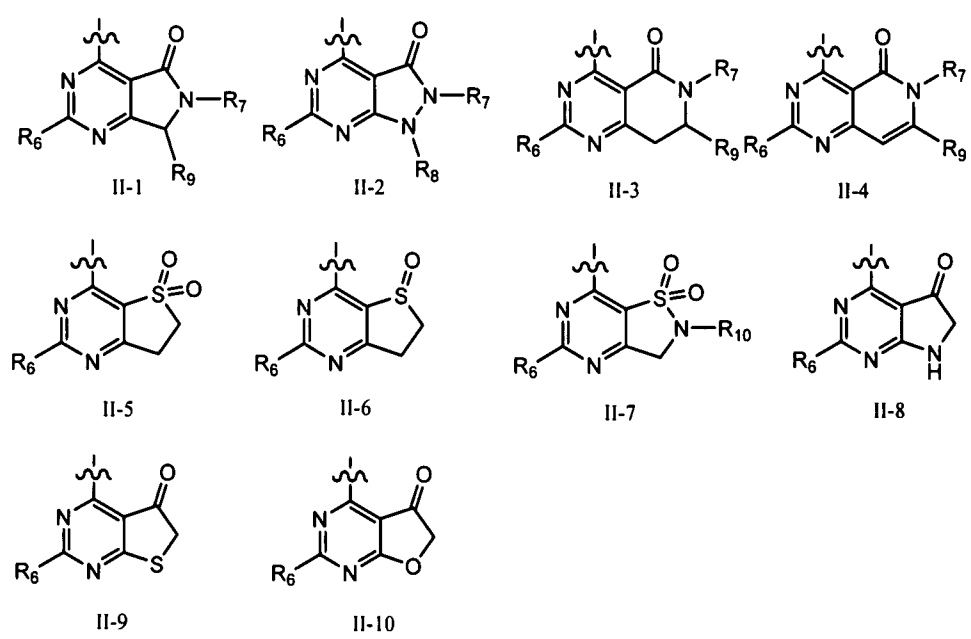
在式 I 化合物的一個實施方案中，R₃、R₅和與它們相

連接的原子一起形成 ，其視需要經一個或多個(例如，1

或 2 個)獨立地選自下列的基團所取代：甲基和乙基。

在式 I 化合物的一個實施方案中，R₃ 和 R₄ 分別獨立地選自 H、C₁₋₄ 烷基以及 C₁₋₆ 烷氧基；R₅ 為 H。

在本文所述的任何一個實施方案中(例如，前述的任何實施方案)，W 選自



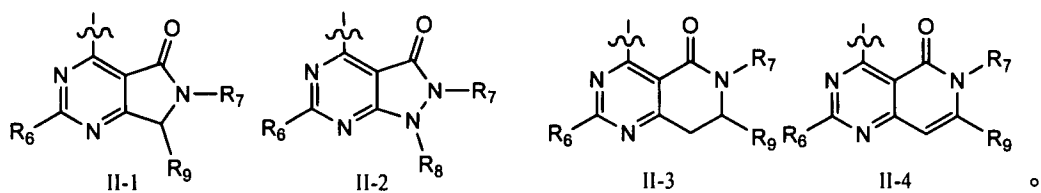
在本文所述的任何一個實施方案中(例如，前述的任何實施方案)，R₆ 選自 H、-NH₂ 和 -NH-甲基。

在本文所述的任何一個實施方案中(例如，前述的任何實施方案)，R₆ 為 -NH₂。

在本文所述的任何一個實施方案中(例如，前述的任何實施方案)，R₇、R₈、R₉ 和 R₁₀ 獨立地為 H、甲基、乙基、第三丁基或環丙基。

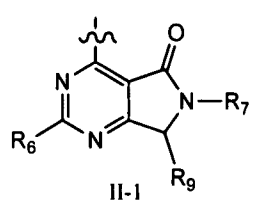
在本文所述的任何一個實施方案中(例如，前述的任何實施方案)，R₇、R₈、R₉ 和 R₁₀ 分別為 H。

在本文所述的任何一個實施方案中(例如，前述的任何實施方案)，W 選自



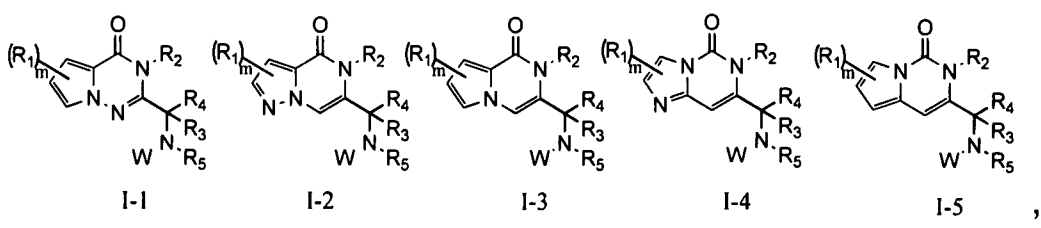
在式 I 化合物的一些實施方案中，當 W 選自 II-1、II-2、II-3 和 II-4 時，R₆ 選自 H、-NH₂ 和 -NH-甲基。較佳地，R₆ 為 -NH₂。

在式 I 化合物的一些實施方案中，當 W 選自 II-1、II-2、II-3 和 II-4 時，R₇、R₈ 和 R₉ 獨立地選自 H、甲基、乙基和環丙基。較佳地，R₇、R₈ 和 R₉ 分別為 H。

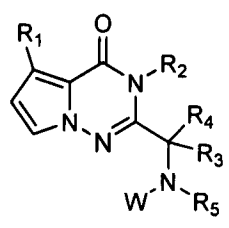


在前述的任何一個實施方案中，W 為 R6c1nc2c(nc(=O)n2R7)cc1R9，R₆ 為 -NH₂，R₇ 和 R₉ 分別為 H。

在式 I 化合物的一些實施方案中，當 W 選自 II-1、II-2、II-3 和 II-4 時，式 I 選自 I-1、I-2、I-3、I-4 和 I-5，



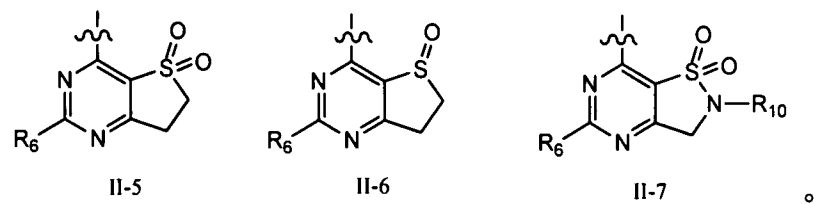
其中：R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、W 和 m 如上述任何一個實施方案中所定義。在一些實施方案中，m 為 0 或 1。



較佳地，式 I 為式 I-1。更佳地，式 I-1 為 R1Cm1cc2c(nc(=O)n2R2)cc1N(R3)C(R4)N(R5)W，其中：R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 W 如本文所述的任何一個實施

方案中所定義(例如，上述任何實施方案)。

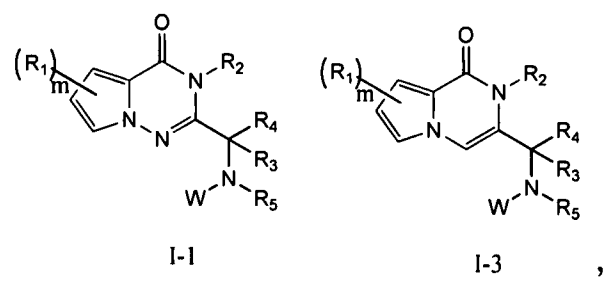
在本文所述的任何一個實施方案中(例如，前述的任何實施方案)，W 選自 II-5、II-6 和 II-7，



在式 I 化合物的一些實施方案中，當 W 選自 II-5、II-6 和 II-7 時，R₆ 選自 H、-NH₂ 和 -NH-甲基。較佳地，R₆ 為 -NH₂。

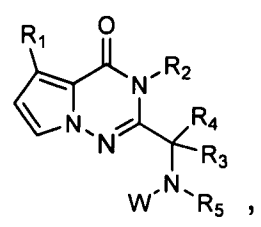
在式 I 化合物的一些實施方案中，當 W 選自 II-7 時，R₁₀ 選自 H 和第三丁基。

在式 I 化合物的一些實施方案中，當 W 選自 II-5、II-6



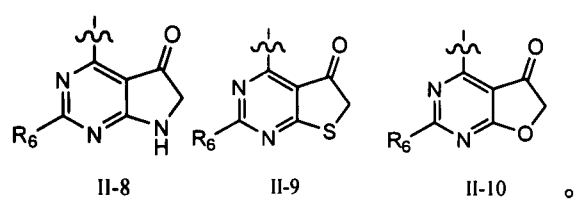
和 II-7 時，式 I 為 I-1 或 I-3，

其中：R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、W 和 m 如本文所述的任何一個實施方案中所定義(例如，上述任何實施方案)。



較佳地，式 I 為式 I-1。更佳地，式 I-1 為
其中：R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 W 如本文所述的任何一個實施方案中所定義(例如，上述任何實施方案)。

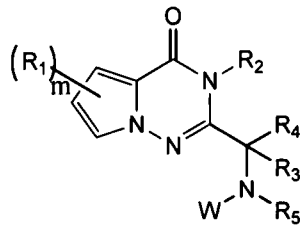
在前述的任何一個實施方案中，W 為 II-8、II-9 或



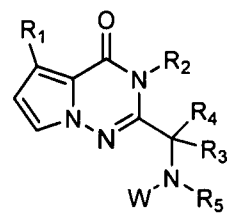
II-10，

在式 I 化合物的一些實施方案中，當 W 為 II-8、II-9 或 II-10 時，R₆ 選自 H 和 -NH₂。較佳地，R₆ 為 -NH₂。

在式 I 化合物的一些實施方案中，當 W 為 II-8、II-9

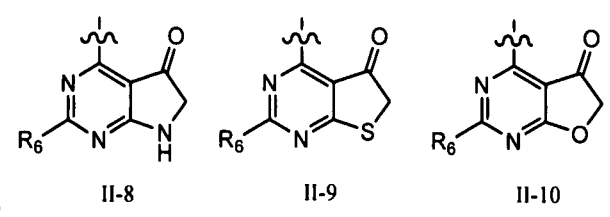


或 II-10 時，式 I 為 I-1，其中：R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、W 和 m 如本文所述的任何一個實施方案中所定義(例如，上述任何實施方案)。

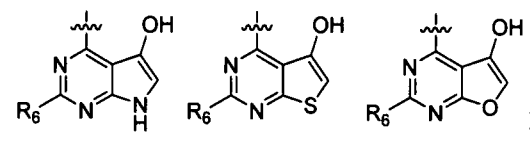


較佳地，式 I-1 為 I-1，其中：R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ 和 W 如本文所述的任何一個實施方案中所定義(例如，上述任何實施方案)。

在一些實施方案中，本領域普通技術人員應當理解的是，對於 W 為 II-8、II-9 或 II-10 的式 I 的化合物，其可以



以酮的形式存在，也可以以



其各自的醇的形式存在，或者以

任何其平衡混合物的形式存在。

在一個具體的實施方案中，式 I 的化合物選自實施例中所製備的編號為 1-232 的化合物。在一些實施方案中，式 I 的化合物選自實施例中所製備的編號為 16、17、40、72、104 和 145 的化合物。

另一方面，本發明提供了一種藥物組成物，其包括至少一種式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或至少一種其藥學上可接受的鹽，以及至少一種藥學上可接受的賦形劑(例如，一種藥學上可接受的載體)。

另一方面，本發明提供了一種體內或體外抑制 PI_3K 活性的方法，其包括使有效量的至少一種式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或至少一種其藥學上可接受的鹽與 PI_3K 接觸。

另一方面，本發明提供了一種治療個體中對抑制 PI_3K 有反應的疾病的方法，包括給予需要其的個體施用治療有效量的至少一種式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或至少一種其藥學上可接受的鹽。

另一方面，本發明提供了一種本文所述的至少一種式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或至少一種其藥學上可接受的鹽在治療對抑制 PI_3K 有反應的疾病中的用途。

另一方面，本發明提供了一種本文所述的至少一種式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或至少一種其藥學上可接受的鹽在製備用於治療對抑制 PI_3K 有反應

的疾病的藥物中的用途。

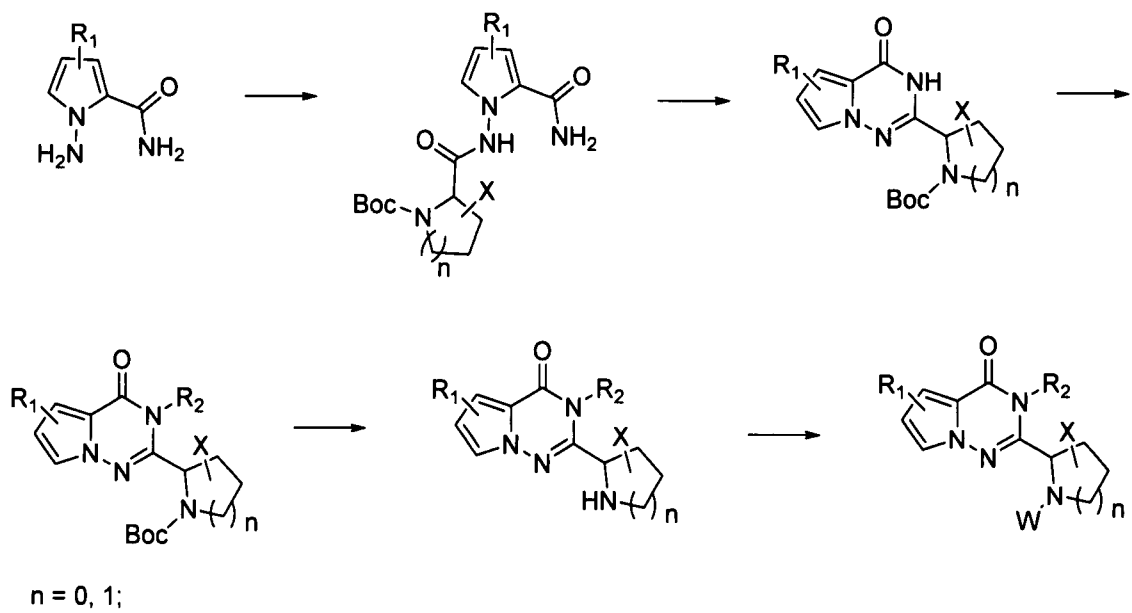
在一些實施方案中，所述對抑制 PI₃K 有反應的疾病為免疫類疾病或癌症。

在一些實施方案中，所述免疫類疾病為類風濕性關節炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、多發性硬化症、哮喘、腎小球性腎炎、紅斑狼瘡、牛皮癬、或者與前述疾病相關的發炎性疾病；所述癌症為淋巴瘤、急性髓性白血病、多發性骨髓瘤、或慢性淋巴細胞白血病。

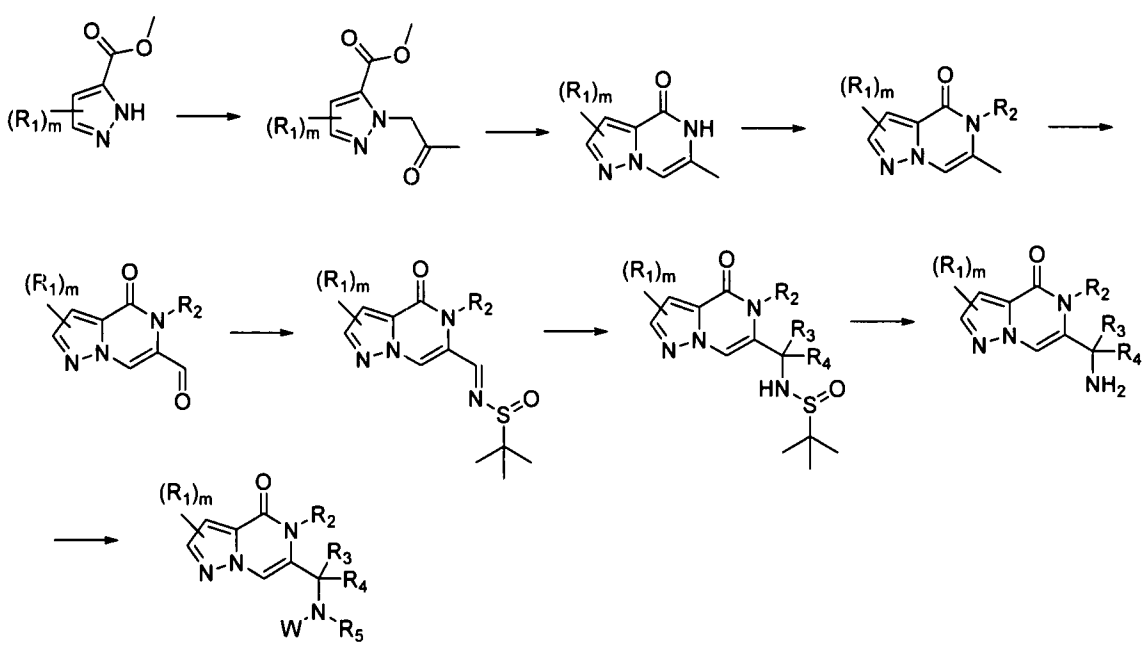
● 本發明的通用合成方法

本文所述的式 I 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽可以用商業上可獲得的原料、藉由本領域已知的方法或本專利申請所公開的方法合成。以下的合成路徑舉例說明了本文所公開的化合物的通用合成方法。在每一條路徑中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 W 如本文所定義。

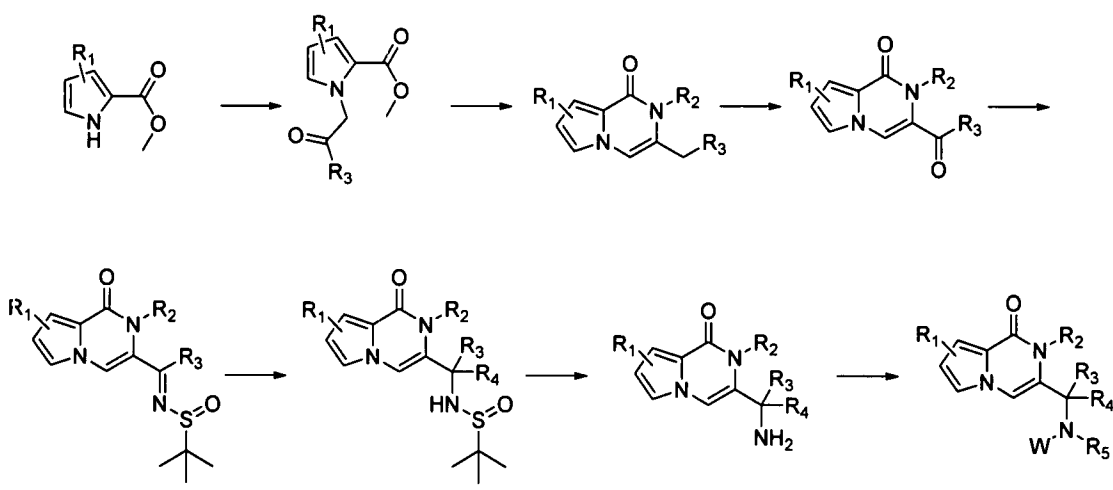
路徑 I



路徑 IV



路徑 V



可以進一步修飾藉由上述方法獲得的化合物的取代基，從而得到其它的所需化合物。合成化學轉化方法可參考例如：R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989)；T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版，John Wiley and Sons (1999)；L. Fieser 和 M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and

Sons (1994); 和 L. Paquette 編, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 及其後續版本。

在使用前, 本文所述的式 I 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽可以藉由柱層析、高效液相層析、結晶或其它適當的方法進行純化。

藥物組成物和用途

本文所述的式 I 的化合物(例如, 本文所述的任何化合物)和/或其藥學上可接受的鹽可單獨或者與一種或多種另外的活性成分聯合配製成本發明的藥物組成物。本發明的一種藥物組成物包括: (a)有效量的本文所述的至少一種式 I 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽; 和(b)至少一種藥學上可接受的賦形劑(例如, 一種藥學上可接受的載體)。

藥學上可接受的載體是指能與組成物中的活性成分相容(在一些實施方案中, 能穩定活性成分)並且對所治療的個體無害的載體。例如, 增溶劑如環糊精(其能與本文所述的式 I 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽形成特定的、溶解性更強的複合物)可用作藥物賦形劑來遞送活性成分。其它載體的例子包括膠態二氧化矽、硬脂酸鎂、纖維素、十二烷基硫酸鈉以及色素如 D&C 黃色 10 號(D&C Yellow # 10)。

包含本文所述的至少一種式 I 的化合物(例如, 本文所述的任何化合物)和/或至少一種其藥學上可接受的鹽的組成物可以以各種已知的方式, 例如口服、腸胃外、直腸、

局部、眼部、吸入或植入等方式施用。本文所用的術語“腸胃外”包括皮下、皮內、靜脈、肌內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、脊椎內、患處內以及顱內注射或輸注。

本文所述的組成物可以經製備成片劑、膠囊、袋裝沖劑、糖衣丸、散劑、顆粒劑、含片、粉針劑、液體製劑或栓劑的形式。較佳地，所述的組成物可經配製成用於靜脈輸注、局部給藥或口服給藥的形式。

口服施用的組成物可以是任何口服可接受的劑型，包括但不限於：片劑、膠囊、乳劑以及水性的懸浮劑、分散劑和溶液。常用的片劑載體包括乳糖和玉米澱粉。潤滑劑如硬脂酸鎂也常加入到片劑中。以膠囊形式口服施用時，有用的稀釋劑包括乳糖和乾燥的玉米澱粉。當以水性懸浮劑或乳劑形式口服施用時，可用乳化劑或助懸劑使活性成分混懸或溶解于油相中。若有需要，還可添加某些甜味劑、調味劑或色素。

無菌可注射組成物(如水性或油性懸浮劑)可按照本領域已知的技術，使用適合的分散劑或潤濕劑(例如，吐溫80)以及助懸劑來配製。無菌可注射組成物也可以是在無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如在1,3-丁二醇中的溶液。藥學上可接受的載體和溶劑尤其可使用的是甘露醇、水、林格氏液和生理鹽水。此外，無菌的不易揮發的油例如合成的單或二甘油酯通常用作溶劑或懸浮介質。脂肪酸例如油酸及其甘油酯衍生物以及天然的藥學上可接受的油例如橄欖油或蓖麻油(尤其

是其聚氧乙基化形式)常用於製備可注射組成物。這些油溶液或懸浮液也可含有長鏈的醇類稀釋劑或分散劑或羧甲基纖維素或類似的分散劑。

吸入組成物可以根據藥物製劑領域眾所周知的技術，使用苯甲醇或其它適宜的防腐劑、使用提高生物利用度的吸收促進劑、使用碳氟化合物和/或其它本領域已知的增溶劑或分散劑來製備，也可將其製成在鹽水中的溶液。

局部組成物可配製為油、乳膏劑、洗劑、軟膏劑等形式，其中活性成分可以以約 0.1%至約 10%的濃度與藥物載體混合。用於組成物的適合載體包括植物油或礦物油、白凡士林(白軟石蠟)、支鏈脂肪或油、動物脂肪和高分子量的醇(即，碳原子數大於 12 的醇)。在一些實施方案中，藥學上可接受的載體是活性成分能溶解於其中的載體。如有需要，組成物還可以包含乳化劑、穩定劑、濕潤劑和抗氧化劑，以及賦予其顏色或香味的物質。此外，局部製劑中還可加入透皮滲透促進劑。這類促進劑的例子可見於美國專利第 3,989,816 和 4,444,762 號。

乳膏劑可以由礦物油、自乳化蜂蠟和水的混合物配製，將溶解於少量油脂例如杏仁油中的活性成分混合在其中。乳膏劑的一個例子包含以重量計約 40 份水、約 20 份蜂蠟、約 40 份礦物油以及約 1 份杏仁油。軟膏劑可藉由將活性成分在植物油例如杏仁油中的溶液與溫熱的軟石蠟混合並將混合物冷卻來配製。軟膏劑的一個例子包含以重量計約 30%杏仁油和約 70%白軟石蠟。

合適的體外實驗可用于初步評價本文所述的式 I 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽抑制 PI_3K 激酶活性的效力。可進一步藉由體內試驗檢測本文所述的式 I 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽用於治療癌症、發炎性疾病或自體免疫性疾病的效力。例如，可將本文所述的式 I 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽施用給患有癌症、發炎性疾病或自體免疫性疾病的動物(如小鼠模型)，然後評估其治療效果。根據上述結果，還可以確定其對動物例如人的適合的劑量範圍和給藥途徑。

本文所述的式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或其藥學上可接受的鹽可用來達到有益的治療或預防效果，例如，在患有癌症的個體中達到有益的治療或預防效果。

本文所用的術語“癌症”是指以失控或失調的細胞增殖、減少的細胞分化、不恰當的侵入周圍組織的能力和/或在其它部位建立新生長灶的能力為特徵的細胞障礙。術語“癌症”包括但不限於：實體瘤和血液腫瘤。術語“癌症”包括皮膚、組織、器官、骨骼、軟骨、血液和血管的癌症。術語“癌症”既包括原發性癌症，也包括轉移性癌症。

實體瘤的非限制性例子包括胰腺癌；膀胱癌；結腸直腸癌；乳腺癌，包括轉移性乳腺癌；前列腺癌，包括雄性激素依賴性和非雄性激素依賴性前列腺癌；腎癌，包括例如轉移性腎細胞癌；肝細胞癌；肺癌，包括例如非小細胞

肺癌(NSCLC)、細支氣管肺泡癌(BAC)和肺腺癌；卵巢癌，包括例如進行性上皮癌或原發性腹膜癌；宮頸癌；胃癌；食道癌；頭頸癌，包括例如頭頸部鱗狀細胞癌；皮膚癌，包括例如惡性黑素瘤；神經內分泌癌，包括轉移性神經內分泌瘤；腦瘤，包括例如神經膠質瘤、退行性寡樹突神經膠質瘤(anaplastic oligodendroglioma)、成人多形性成膠質細胞瘤和成人退行性星狀細胞瘤；骨癌；軟組織肉瘤；和甲狀腺癌。

● 血液系統惡性腫瘤的非限制性例子包括急性髓性白血病(AML)；慢性髓性白血病(CML)，包括加速期 CML 和 CML 急變期(CML-BP)；急性淋巴細胞白血病(ALL)；慢性淋巴細胞白血病(CLL)；霍奇金氏淋巴瘤；非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，包括濾泡型淋巴瘤和套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)；B細胞淋巴瘤；T細胞淋巴瘤；多發性骨髓瘤(MM)；瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；骨髓增生異常症候群(myelodysplastic syndrome, MDS)，包括頑固性貧血(refractory anemia, RA)、頑固性貧血伴環狀鐵粒幼細胞增多(refractory anemia with ringed siderblast, RARS)、頑固性貧血伴芽母細胞過多(refractory anemia with excess blast, RAEB)和頑固性貧血伴芽母細胞過多且正轉化(RAEB-T)；以及骨髓增生症候群(myeloproliferative syndrome)。

本文所述的式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或其藥學上可接受的鹽可用來達到有益的治療或預

防效果，例如，在患有發炎性疾病的個體中達到有益的治療或預防效果。

術語“發炎性疾病”指的是導致發炎的病理狀態，尤其是由於嗜中性球趨化引起的。這種疾病的例子包括發炎性皮膚疾病(包括牛皮癬和異位性皮膚炎)；全身性硬皮病和硬化症；與發炎性腸病(IBD)有關的反應(例如克羅恩病和潰瘍性結腸炎)；缺血再灌注損傷，包括手術引起組織再灌注損傷、心肌缺血如心肌梗塞、心臟驟停、心臟術後再灌注和經皮冠狀動脈成形術後冠脈血管的異常收縮反應、中風和腹主動脈瘤手術組織再灌注損傷；中風繼發腦水腫；顱外傷、失血性休克；窒息；成人呼吸窘迫症候群；急性肺損傷；白塞氏病；皮肌炎；多發性肌炎；多發性硬化(MS)；皮炎；腦膜炎；腦炎；葡萄膜炎；骨關節炎；狼瘡性腎炎；自體免疫性疾病如類風濕性關節炎(RA)、舍格林氏症候群(Sjorgen's syndrome)、脈管炎；涉及白血球滲出的疾病；敗血症或創傷繼發中樞神經系統(CNS)發炎性疾病、多器官損傷症候群；酒精性肝炎；細菌性肺炎；抗原-抗體複合物介導的疾病，包括腎小球腎炎；膿血症；結節病；組織/器官移植引起的免疫病理反應；肺部發炎，包括胸膜炎、肺泡炎、脈管炎、肺炎、慢性支氣管炎、支氣管擴張、彌漫性泛細支氣管炎、過敏性肺炎、特發性肺纖維化(IPF)，以及囊性纖維化等。較佳的適應症包括，但不限於，慢性發炎、自體免疫性糖尿病、類風濕性關節炎(RA)、類風濕性脊椎炎、痛風性關節炎和其它的關節病症、多發

性硬化症(MS)、哮喘、全身性紅斑狼瘡、成人呼吸窘迫症候群、白塞氏病、牛皮癬、慢性肺部發炎性疾病、移植物抗宿主反應、克羅恩病、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病(IBM)、阿滋海默氏症和麻痺症(pyresis)。

本文所述的式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或其藥學上可接受的鹽可用來達到有益的治療或預防效果，例如，在患有自體免疫性疾病的個體中達到有益的治療或預防效果。

術語“自體免疫性疾病”是指有機體對自身抗原發生免疫反應而導致自身組織或器官損害所引起的疾病或障礙。自體免疫性疾病的例子包括但不限於：慢性阻塞性肺病(COPD)、變應性鼻炎、紅斑狼瘡、重症肌無力、多發性硬化(MS)、類風濕性關節炎(RA)、牛皮癬、發炎性腸病(IBM)、哮喘和特發性血小板減少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura)以及骨髓增生性疾病(myeloproliferative disease)，例如骨髓纖維化(myelofibrosis)、真性紅血球增多症/原發性血小板增多症後骨髓纖維化(post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis, PV/ET)。

此外，本文所述的式 I 的化合物(例如，本文所述的任何化合物)和/或其藥學上可接受的鹽可與另外的活性成分聯合用藥，用於治療癌症、發炎性疾病或自體免疫性疾病。另外的活性成分可以與本文所述的式 I 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽分開給藥，或者可以根據本發明將其包含

在藥物組成物中。在一個典型的實施方案中，另外的活性成分是那些已知的或已經發現對治療 PI₃K 活性介導的疾病有效的成分，例如另一種 PI₃K 調節劑或一種能有效拮抗與該特定的疾病相關的另一個靶點的化合物。聯合用藥可用於提高療效(例如，藉由將一種能增強本文所述的式 I 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽的效力或有效性的化合物包含入聯合用藥中)、降低一種或多種副作用、或者減少所需的本文所述的式 I 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽的劑量。

實施例

下述實施例應確定為純粹地作為示例，而不應當是以任何方式對本發明的限制。用到的資料(如，量、溫度等)力爭保證其準確性，但是也會有一些實驗誤差和偏移。除非另外說明，份數是重量份數，溫度為攝氏度，壓力為或接近大氣壓。所有質譜資料均由安捷倫(Agilent)6120 和 1100 測得。所有核磁資料均由 Varian 400-MR 儀器產生。本發明所用的所有試劑(除了中間體)均為商業管道獲得。除試劑外，所有化合物的名稱均由軟體 Chemdraw 12.0 生成。

以下實施例中使用到的縮寫列表：

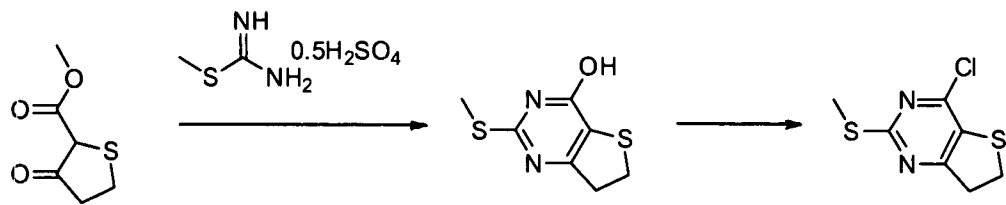
4ÅMS	4Å 分子篩
aq.	水溶液
ADP	二磷酸腺苷

ATP	三磷酸腺苷
<i>n</i> -BuOH	正丁醇
BOP	苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基胺基)磷鎢
calcd.	六氟磷酸鹽
	計算的
CHAPS	3-[(3-膽胺丙基)二甲胺基]-1-丙磺酸
conc.	濃的
DAST	二乙胺基三氟化硫
dba	二亞苺基丙酮
DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCM	二氯甲烷
DHP	3,4-二氫-2H-吡喃
DIEA	N,N-二異丙基乙胺
DIBAL-H	二異丁基氫化鋁
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DPPA	疊氮磷酸二苯酯
dppf	1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵
DTT	DL-二硫蘇糖醇
Eaton's reagent	7.7%重量百分比的五氧化二磷的甲烷磺酸 溶液
EDC	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽 酸鹽

EGTA	乙 二 醇 - 雙 - (2 - 胺 基 乙 醚) - N,N,N',N' - 四 乙 酸
EtOAc	乙 酸 乙 酯
g	克
h	小 時
HATU	2 - (1H - 7 - 偶 氮 苯 并 三 氮 唑 - 1 - 基) - 1,1,3,3 - 四 甲 基 脲 六 氟 磷 酸 酯
HBTU	2 - (1H - 苯 并 三 氮 唑 - 1 - 基) - 1,1,3,3 - 四 甲 基 脲 六 氟 磷 酸 酯
● HEPES	4 - (2 - 羥 乙 基) - 1 - 哌 咩 乙 磺 酸
<i>m</i> - CPBA	3 - 氯 過 氧 苯 甲 酸
MeOH	甲 醇
mg	毫 克
min	分 鐘
mL	毫 升
NCS	N - 氯 代 丁 二 醯 亞 胺
● PE	石 油 醚
PyBrOP	三 吡 咯 烷 基 溴 化 磷 六 氟 磷 酸 鹽
PCC	氯 鉻 酸 吡 啶
rt.	室 溫
Selectfluor	1 - 氯 甲 基 - 4 - 氟 - 1,4 - 二 氮 雜 雙 環 [2.2.2] 辛 烷 二 (四 氟 硼 酸) 鹽
SEM	2 - (三 甲 矽 基) 乙 氧 基 甲 基
TBAF	四 丁 基 氟 化 鉍

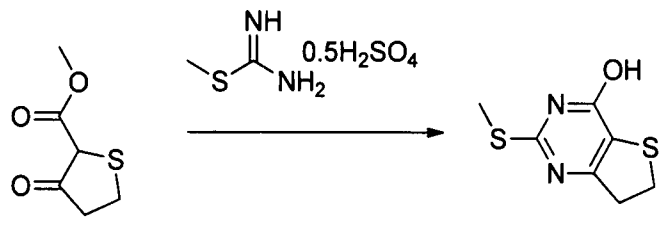
TBSCl	第三丁基二甲基氯矽烷
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
THP	四氫吡喃
TLC	薄層層析層析
TMS	三甲基矽基
TsOH	對甲苯磺酸
TsCl	對甲苯磺醯氯
Xantphos	4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽

中間體 I-1: 4-氯-2-(甲硫基)-6,7-二氫噻吩并[3,2-*d*]嘧啶



中間體 I-1

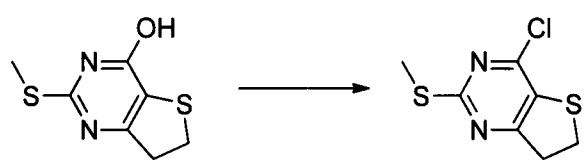
步驟 1: 2-(甲硫基)-6,7-二氫噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-酚



將 3-氧代-四氫噻吩-2-甲酸甲酯(3.2 克，20 毫莫耳)、S-甲基異硫脲硫酸鹽(2.78 克，20 毫莫耳)和 Na₂CO₃(2.2 克，20 毫莫耳)溶解在水中(30 毫升)，反應液室溫攪拌過夜。過濾所得的沉澱，得固體標題化合物(1.6 克)。收率：40%。

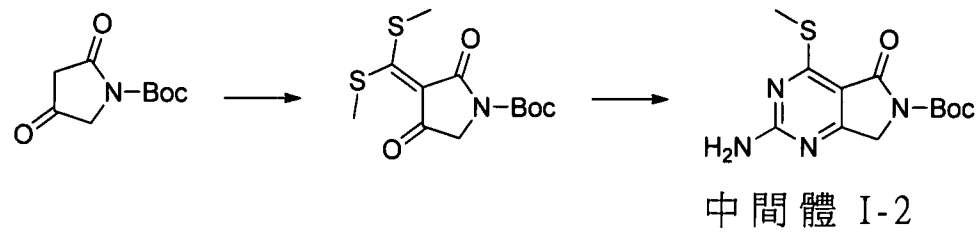
MS(ESI): 計算值 $C_7H_8N_2OS_2$ 200.0, m/z 實測值 200.9(M+1)⁺。

步驟 2: 4-氯-2-(甲硫基)-6,7-二氫噻吩并[3,2-*d*]嘧啶

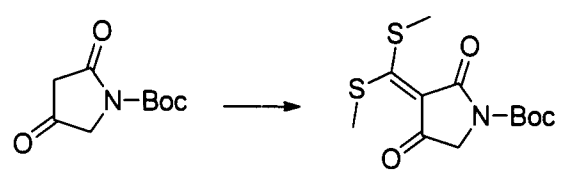


向 2-(甲硫基)-6,7-二氫噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-酚(1 克, 5 毫莫耳)的 CH_3CN (30 毫升)溶液中加入 $POCl_3$ (5 毫升), 反應液在 90 度下攪拌 3 小時。混合物冷卻至室溫後, 倒入水中。過濾所得的沉澱, 得固體標題化合物(930 毫克)。收率: 40%。MS(ESI): 計算值 $C_7H_7ClN_2S_2$ 218.0, m/z 實測值 218.8(M+1)⁺。

中間體 I-2: 2-胺基-4-(甲硫基)-5-氧代-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-6(7*H*)-甲酸第三丁酯



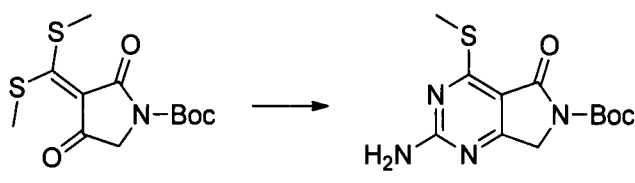
步驟 1: 3-(雙(甲硫基)亞甲基)-2,4-二氧代吡咯烷-1-甲酸第三丁酯



將 K_2CO_3 (2.7 克, 20 毫莫耳)加入到 2,4-二氧代吡咯烷-1-甲酸第三丁酯(2 克, 10 毫莫耳)的乾燥的 DMF(60 毫升)中, 反應液在室溫下攪拌 0.5 小時, 再加入二硫化碳(1.52 克, 20 毫莫耳), 在室溫下繼續攪拌 2 小時, 然後逐滴加入 CH_3I (4.2 克, 30 毫莫耳)溶於乾燥 DMF(5 毫升)的溶液,

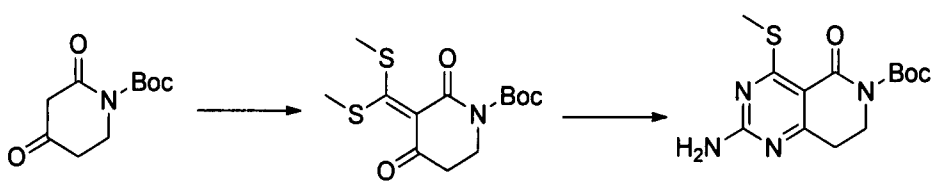
混合物在室溫下再攪拌 1 小時。反應結束後，加入 Na₂S₂O₅ 水溶液淬滅反應，並用乙酸乙酯萃取，有機相經無水 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮後得油狀粗製標題化合物，該粗製品未純化直接用於下一步反應。MS(ESI)：計算值 C₁₂H₁₇NO₄S₂ 303.1，m/z 實測值 248.0(M-56+1)⁺。

步驟 2：2-胺基-4-(甲硫基)-5-氧代-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘓啶-6(7*H*)-甲酸第三丁酯



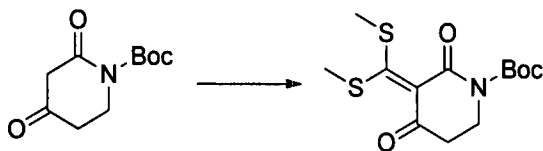
將鹽酸胍(1.43 克，15 毫莫耳)溶解於 DMF(15 毫升)中，加入 Et₃N(2.02 克，20 毫莫耳)，反應液在室溫下攪拌 0.5 小時，然後加入上述粗製品(3.03 克，10 毫莫耳)溶於 DMF(40 毫升)的溶液，在 70 度下攪拌過夜。反應結束後，加入 NH₄Cl 水溶液，並用乙酸乙酯萃取，有機相濃縮後所得殘留物經快速柱層析分離純化，得固體標題化合物(1.62 克)。收率：55%。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.51 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.50(s, 3H), 1.56 (s, 9H)。MS(ESI)：計算值 C₁₂H₁₆N₄O₃S 296.4，m/z 實測值 197.0(M-100+1)⁺。

中間體 I-3：2-胺基-4-(甲硫基)-5-氧代-7,8-二氫吡啶并[4,3-*d*]嘓啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯



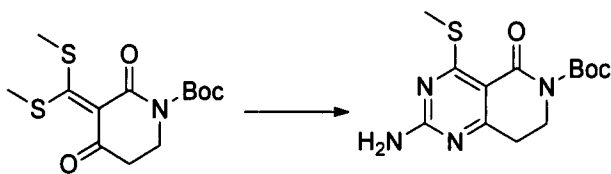
中間體 I-3

步驟 1：3-(雙(甲硫基)亞甲基)-2,4-二氧代哌啶-1-甲酸第三丁酯



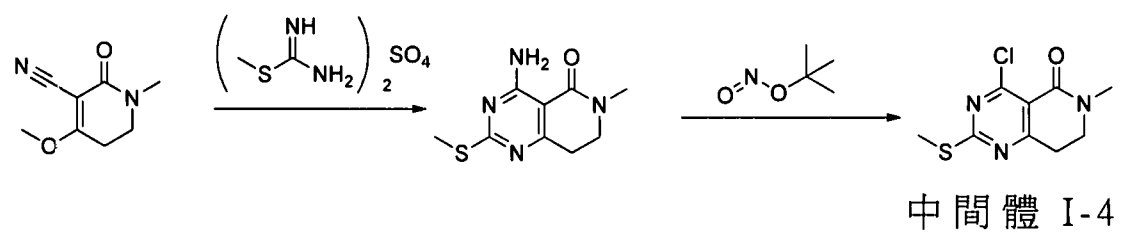
向 2,4-二氧代哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.2 克，20 毫莫耳)溶於 DMF(15 毫升)的溶液中加入 CS₂(3 克，40 毫莫耳)和 K₂CO₃(5.5 克，40 毫莫耳)，反應液在室溫下攪拌 2 小時，再逐滴加入 CH₃I(5.7 克，40 毫莫耳)溶於 DMF(5 毫升)的溶液，繼續攪拌 1 小時。反應結束後，將反應混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有機相依次經 Na₂S₂O₃ 水溶液和飽和食鹽水洗滌，濃縮後得固體標題化合物(5 克)。收率：79%。

步驟 2：2-氨基-4-(甲硫基)-5-氧代-7,8-二氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-6(5*H*)-甲酸第三丁酯

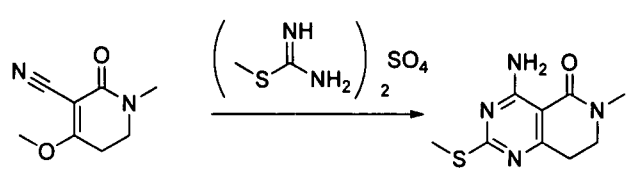


向鹽酸胍(722 毫克，7.6 毫莫耳)懸浮於 DMF(20 毫升)的懸浮液中加入 K₂CO₃(3.1 克，22.7 毫莫耳)，反應液在室溫下攪拌 10 分鐘，再加入上述固體(2.4 克，7.6 毫莫耳)，在 90 度攪拌 2 小時。將混合物倒入水中後，用乙酸乙酯萃取。有機相經水和飽和食鹽水洗滌，濃縮後得固體標題化合物(1.6 克)。收率：68%。MS(ESI)：計算值 C₁₃H₁₈N₄O₃S 310.11，m/z 實測值 310.8(M+1)⁺。

中間體 I-4:4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)-7,8-二氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5(6*H*)-酮

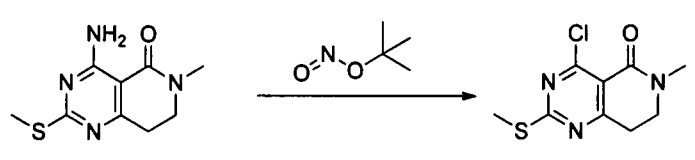


步驟 1：4-胺基-6-甲基-2-(甲硫基)-7,8-二氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5(6*H*)-酮



將 4-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2,5,6-四氫吡啶-3-甲腈 (1.55 克，9.33 毫莫耳)、S-甲基異硫脲硫酸鹽 (7.78 克，28 毫莫耳) 和 DBU (2.12 克，14 毫莫耳) 溶解在甲醇 (50 毫升) 中，回流反應 48 小時後，將反應液蒸乾，殘留物用快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物 (1.8 克)。收率：86%。MS (ESI): 計算值 C₉H₁₂N₄OS 224.1, m/z 實測值 225.0(M+1)⁺。

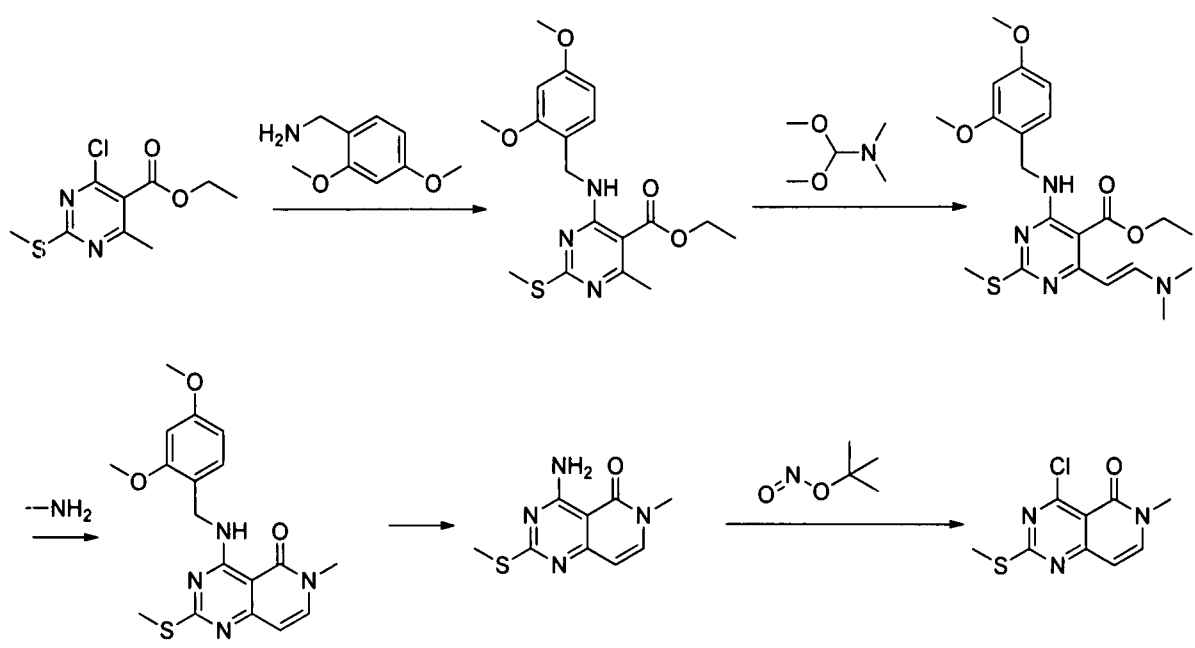
步驟 2：4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)-7,8-二氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5(6*H*)-酮



將 4-胺基-6-甲基-2-(甲硫基)-7,8-二氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5(6*H*)-酮 (448 毫克，2 毫莫耳)、亞硝酸第三丁酯 (309 毫克，3 毫莫耳) 和氯化銅 (322 毫克，2.4 毫莫耳) 溶解在乙腈 (20 毫升) 中，反應液在 80 度反應 2 天。反應液蒸乾後所得殘留物未純化直接用於下一步反應。MS (ESI): 計算值

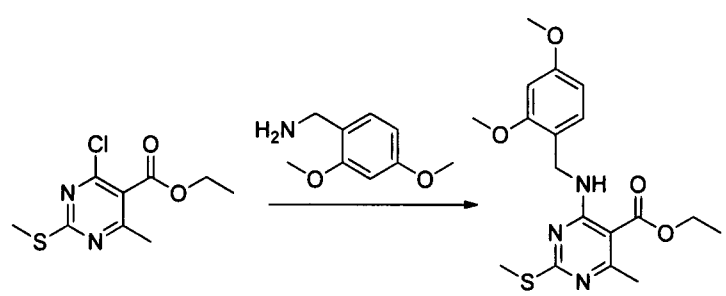
C₉H₁₀ClN₃OS 243.0 , m/z 實測值 244.0(M+1)⁺。

中間體 I-5:4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6*H*)-酮



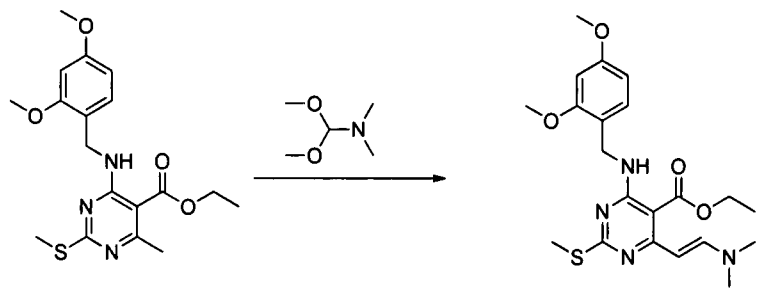
中間體 I-5

步驟 1：4-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯



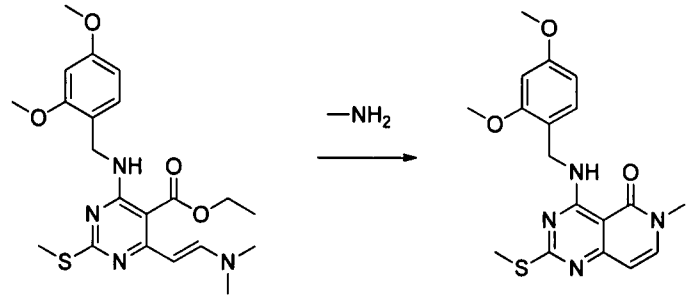
將 4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.22 克，5 毫莫耳)、2,4-二甲氧基苄胺(835 毫克，5 毫莫耳)和三乙胺(1.4 毫升)溶解在乙腈(50 毫升)中，室溫反應過夜，反應液蒸乾後，殘留物用快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(1.8 克)。收率：95%。MS (ESI)：計算值 C₁₈H₂₃N₃O₄S 377.1 , m/z 實測值 378.1(M+1)⁺。

步驟 2：4-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6-(2-(二甲胺基)乙烯基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯



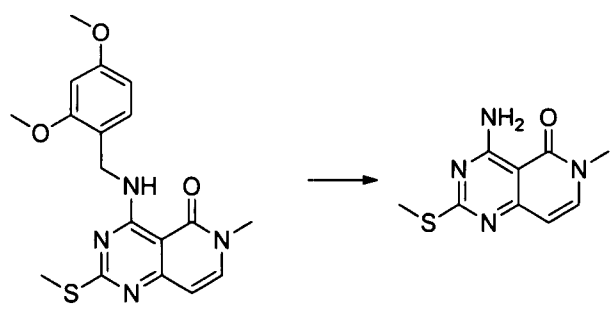
將 4-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.2 克，3.18 毫莫耳)和 N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛(378 毫克，3.18 毫莫耳)溶解在 DMF(10 毫升)中，在 130 度反應過夜，反應液蒸乾後得到粗製標題化合物，其未純化直接用於下一步反應。

步驟 3：4-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮



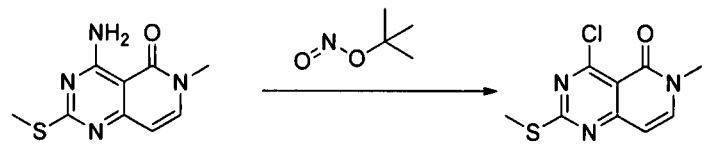
將上述殘留物(1.375 克，3.18 毫莫耳)溶解在乙醇(50 毫升)中，加入 10 毫升 23%的甲胺/乙醇溶液後，反應液在 90 度攪拌過夜。濃縮後，殘留物用快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(372 毫克)。收率：31%。MS(ESI)：計算值 C₁₈H₂₀N₄O₃S 372.1，m/z 實測值 373.3 (M+1)⁺。

步驟 4：4-胺基-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-5(6H)-酮



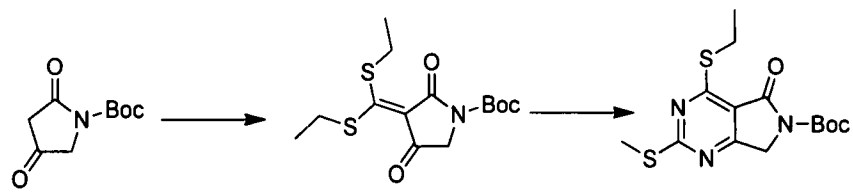
將 4-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5(6*H*)-酮(372 毫克，1 毫莫耳)溶解在三氟乙酸(3 毫升)中，反應液回流 1 小時。反應液濃縮後，殘留物用快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(120 毫克)。收率：54%。MS (ESI)：計算值 C₉H₁₀N₄OS 222.1，*m/z* 實測值 223.1(*M*+1)⁺。

步驟 5：4-氨基-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5(6*H*)-酮



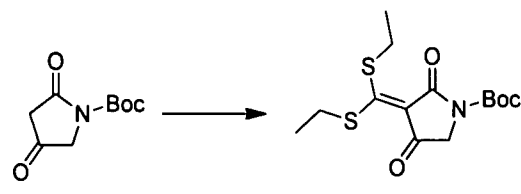
將 4-胺基-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5(6*H*)-酮(120 毫克，0.54 毫莫耳)、亞硝酸第三丁酯(83 毫克，0.81 毫莫耳)和氯化銅(86 毫克，0.65 毫莫耳)溶解在乙腈(10 毫升)中，回流反應過夜。反應液過濾，濾液用快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(48 毫克)。收率：36.9%。MS(ESI)：計算值 C₉H₈ClN₃OS 241.0，*m/z* 實測值 241.9(*M*+1)⁺。

中間體 I-6：4-乙硫基-2-甲硫基-5-氧代-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-6(7*H*)-甲酸第三丁酯



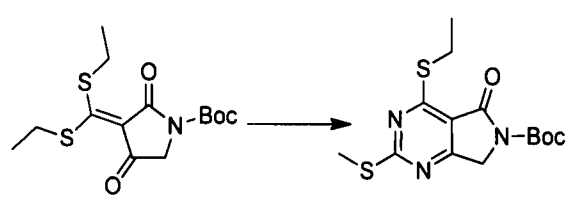
中間體 I-6

步驟 1：3-(雙(乙硫基)亞甲基)-2,4-二氧代吡咯烷-1-甲酸第三丁酯



將 2,4-二氧代吡咯烷-1-甲酸第三丁酯(4 克，20 毫莫耳)溶於乾燥 DMF(60 毫升)中，依次加入碳酸鉀(5.8 克，42 毫莫耳)和二硫化碳(3.19 克，42 毫莫耳)。反應液在室溫下攪拌 2 小時，然後加入碘乙烷(6.55 克，42 毫莫耳)，在室溫繼續攪拌過夜。然後向反應液中加入乙酸乙酯和水，分離有機層，並用無水硫酸鈉乾燥，然後濃縮乾得到油狀粗製標題產物。MS(ESI)：計算值 C₁₄H₂₁NO₄S₂ 331.09，m/z 實測值 684.9(2M+23)⁺。

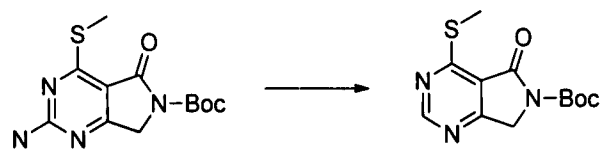
步驟 2：4-乙硫基-2-甲硫基-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸第三丁酯



將上述粗萃物溶於乙醇(100 毫升)中，加入 N,N-二異丙基乙胺(7.74 克，60 毫莫耳)和 2-甲基-2-巯基硫酸脲(2.78

克，20 毫莫耳)，然後在 100°C 攪拌 6 小時。反應液濃縮乾，加入乙酸乙酯和水，分層，有機層用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，然後濃縮乾。所得殘留物經快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(1.5 克)。收率：22%。MS(ESI)：計算值 $C_{14}H_{19}N_3O_3S_2$ 341.09， m/z 實測值 704.9(2M+23)⁺。

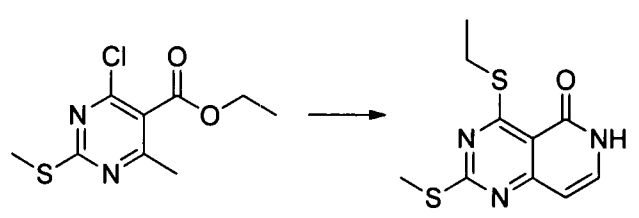
中間體 I-7：4-(甲硫基)-5-氧代-5*H*-吡咯並[3,4-*d*]嘧啶-6(7*H*)-甲酸第三丁酯



中間體 I-7

將中間體 I-2(400 毫克，1.35 毫莫耳)溶於 THF(8 毫升)中，加入亞硝酸第三丁酯(696 毫克，6.76 毫莫耳)。反應液在 70°C 攪拌 20 小時，然後濃縮乾，所得殘留物經快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(170 毫克)。收率：45%。MS(ESI)：計算值 $C_{12}H_{15}N_3O_3S$ 281.08， m/z 實測值 282.0(M+1)⁺。

中間體 I-8：4-(乙硫基)-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5(6*H*)-酮

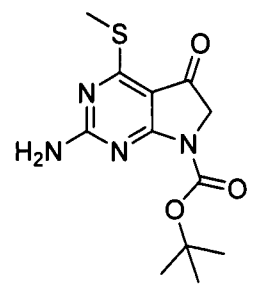


中間體 I-8

將 4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.23 克，5 毫莫耳)溶解在 15 毫升 DMF 中，向其中依次加入碳酸鉀

(1.36 克，10 毫莫耳)和乙硫醇(620 毫克，10 毫莫耳)。反應液室溫反應過夜，再加入 2 毫升 DMF-DMA，130 度反應過夜。反應液蒸乾後，殘留物溶解在 10 毫升乙醇中，加入 10 毫升氨水，回流反應過夜，濃縮後，殘留物藉由快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(250 毫克)。收率：20 %。MS (ESI)：計算值 $C_{10}H_{11}N_3OS_2$ 253.0，m/z 實測值 254.0(M+1)⁺。

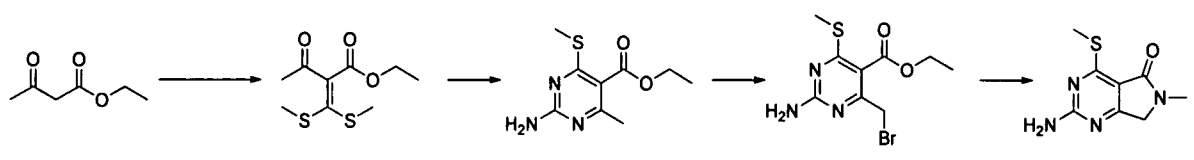
中間體 I-9: 2-胺基-4-(甲硫基)-5-氧代-5H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-7(6H)-甲酸第三丁酯



中間體 I-9

中間體 I-9 為合成中間體 I-2 所得副產物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.70 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.50(s, 3H), 1.54(s, 9H)。MS(ESI)：計算值 $C_{12}H_{16}N_4O_3S$ 296.4，m/z 實測值 615.2(2M+23)⁺。

中間體 I-10:2-胺基-6-甲基-4-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘓啶-5-酮



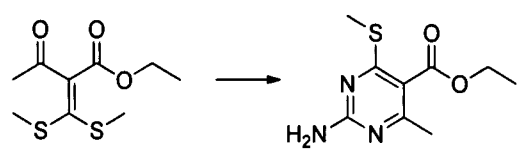
中間體 I-10

步驟 1：2-(雙(甲硫基)亞甲基)-3-氧代丁酸乙酯



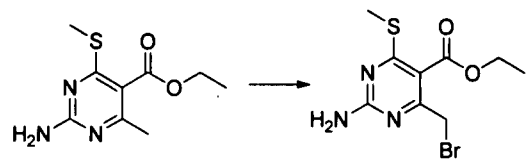
將 3-氧代丁酸乙酯 (1.3 克，10 毫莫耳) 溶於乾燥 DMF(20 毫升)中， 加入碳酸鉀 (2.9 克，21 毫莫耳)，然後加入二硫化碳 (1.59 克，21 毫莫耳)，室溫反應 2 小時，然後加入碘甲烷 (2.98 克，21 毫莫耳)。反應液繼續室溫攪拌 2 小時，不純化直接用於下一步反應。MS (ESI)：計算值 $C_9H_{14}O_3S_2$ 234.04， m/z 實測值 257.0 ($M+23$)⁺。

步驟 2： 2-胺基-4-甲基-6-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯



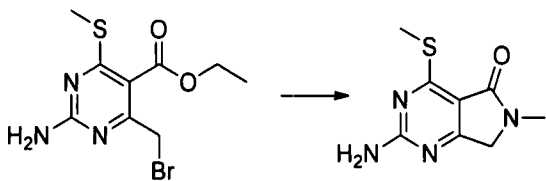
在上一步的反應液中加入鹽酸胍 (955 毫克，10 毫莫耳) 和 碳酸鉀 (2.76 克，20 毫莫耳)，90 度反應過夜。反應液冷卻至室溫後，倒入冰水中，將析出的固體過濾得到棕色固體標題化合物 (1 克)。收率：44%。MS (ESI)：計算值 $C_9H_{13}N_3O_2S$ 227.07， m/z 實測值 228.0 ($M+1$)⁺。

步驟 3: 2-胺基-4-(溴甲基)-6-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯



將 2-胺基-4-甲基-6-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯 (300 毫克，1.32 毫莫耳) 溶於氯仿 (10 毫升)中，加入液溴 (423 毫克，2.64 毫莫耳) 和醋酸 (2 滴)，90 度反應 4 小時，不純化直接用於下一步反應。MS (ESI)：計算值 $C_9H_{12}BrN_3O_2S$ 304.98， m/z 實測值 307.9 ($M+1$)⁺。

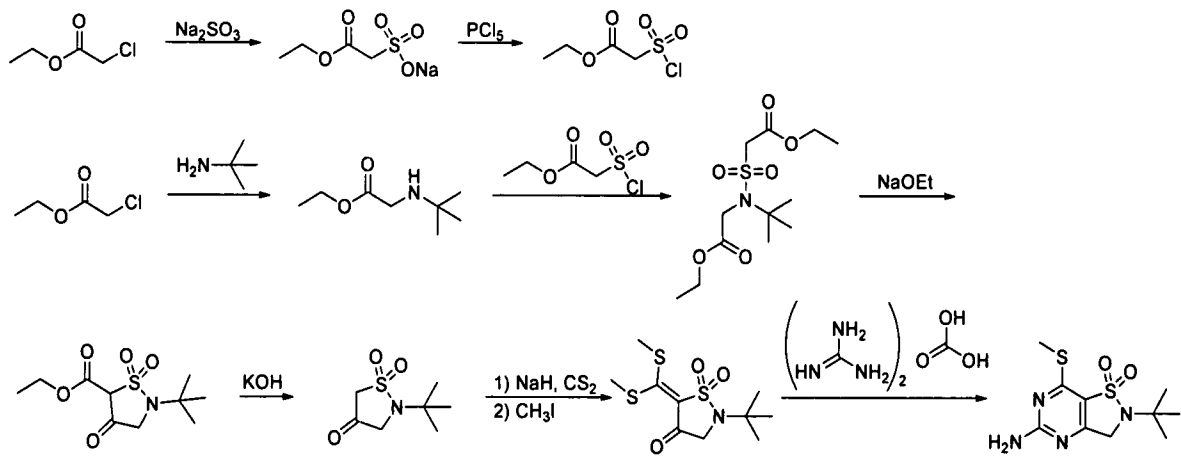
步驟 4： 2-胺基-6-甲基-4-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮



中間體 I-10

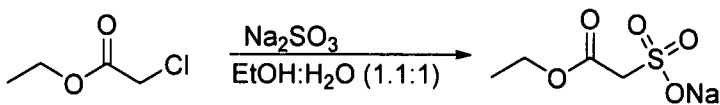
在上一步的反應液中加入甲胺的乙醇溶液(27%-32%，1 毫升)，室溫攪拌過夜。反應液濃縮乾，然後藉由快速柱層析純化得到黃色固體標題化合物(200 毫克)。收率：72%。MS (ESI)：計算值 $C_8H_{10}N_4OS$ 210.06， m/z 實測值 211.0 ($M+1$)⁺。

中間體 I-11：5-胺基-2-(第三丁基)-7-(甲硫基)-2,3-二氫異噻唑并[4,5-d]嘧啶 1,1-二氧化物



中間體 I-11

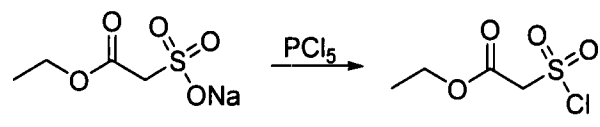
步驟 1：2-乙氧基-2-氧代乙烷-1-磺酸鈉



將 2-氯乙酸乙酯(300 克，2.45 莫耳)和乙醇(1.1 升)加

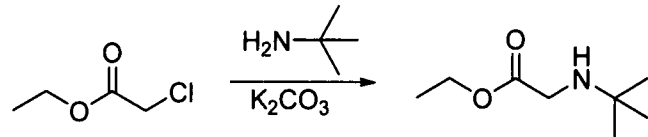
入到 Na_2SO_3 (206 克，1.63 莫耳)和水(1 升)的混合溶液中。混合液回流反應 16 小時後，減壓濃縮乾得到白色固體標題化合物(350 克，粗製品)，未純化直接用於下一步反應。

步驟 2：2-(氯磺醯基)乙酸乙酯



將 2-乙氧基-2-氧代乙烷磺酸鈉(300 克，1.58 莫耳)和 PCl_5 (360 克，1.73 莫耳)加入到 1 升的圓底燒瓶中，所得混合物攪拌 30 分鐘，其間有放熱並使固體溶解，然後混合物在 100 度條件下反應 16 小時後冷卻至室溫。反應液減壓蒸乾，殘留物用甲苯(500 毫升)粉碎，過濾，濾液減壓濃縮乾得到標題化合物(180 克，粗製品)，其未純化直接用於下一步反應。

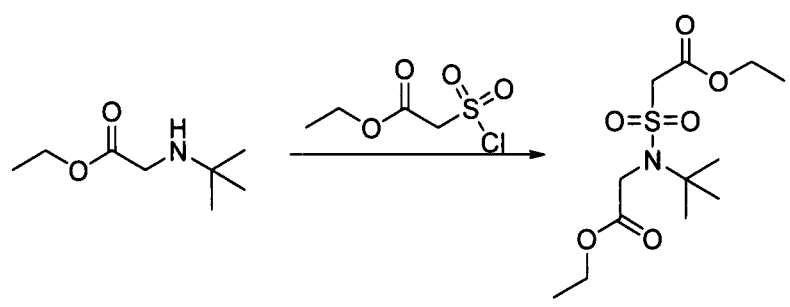
步驟 3：第三丁基甘胺酸乙酯



將 2-甲基丙烷-2-胺(59.7 克，816 毫莫耳)緩慢滴加入 2-氯乙酸乙酯(100 克，816 毫莫耳)、碳酸鉀(221 克，1.60 莫耳)、乙腈(1 升)和乙酸乙酯(100 毫升)的混合溶液中，室溫反應 16 小時後，懸浮液藉由過濾來分離，所得濾液減壓濃縮乾後得到標題產物(115 克，粗製品)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (s, 9H).

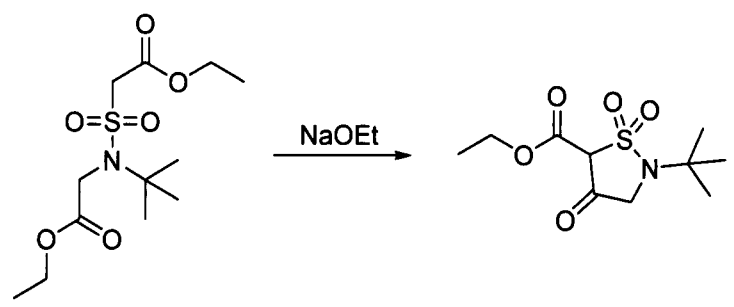
步驟 4：N-(第三丁基)-N-((2-乙氧基-2-氧代乙基)磺醯基)

甘胺酸乙酯



將 2-(氯磺醯基)乙酸乙酯(176 克，0.943 莫耳)的四氫呋喃(0.5 升)溶液在零下 20 度(乾冰/丙酮)條件下緩慢滴加到 2-(第三丁基胺基)乙酸乙酯(150 克，0.943 莫耳)、三乙胺(95.1 克，0.942 莫耳)和四氫呋喃(1.5 升)的混合溶液中，滴加完成後緩慢升溫至室溫反應 16 小時。反應液用乙酸乙酯(1 升)稀釋後，用飽和氯化銨溶液(500 毫升×2)洗滌。有機相藉由無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮乾，所得粗產物藉由快速柱層析分離純化得到標題化合物(140 克，48.0%)。

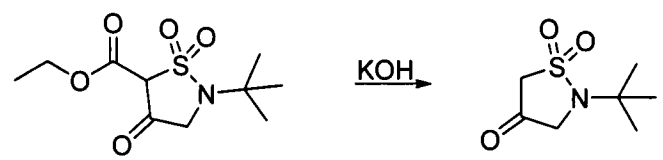
步驟 5：2-(第三丁基)-4-氧代異噻唑烷-5-甲酸乙酯 1,1-二氧化物



將鈉(7.9 克，0.34 莫耳)分批加入到乙醇(200 毫升)中，回流至固體鈉完全消失(15 分鐘)。將 2-(N-(第三丁基)-2-乙氧基-2-氧代乙基磺醯胺基)乙酸乙酯(53 克，0.17 莫耳)溶解在 150 毫升乙醇中，80 度條件下緩慢滴加至乙醇鈉溶液中，滴加完成後繼續在 80 度下反應 2 小時。反應液冷卻

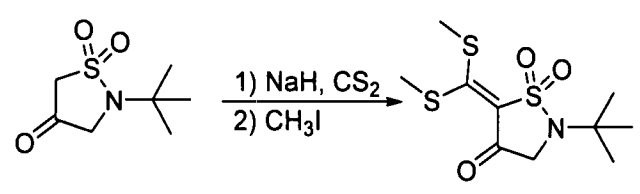
至室溫後，倒入 400 毫升飽和氯化銨溶液中，二氯甲烷(300 毫升×5)萃取，合併的有機萃取物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮乾後得到標題化合物(26 克，粗製品)，未純化直接用於下一步反應。

步驟 6：2-(第三丁基)異噻唑烷-4-酮 1,1-二氧化物



將 KOH(120 克，2.14 莫耳)的水(300 毫升)溶液加入到 2-(第三丁基)-4-氧代異噻唑烷-5-甲酸乙酯 1,1-二氧化物(13.0 克，49.3 毫莫耳)的 1,4-二氧六環(400 毫升)溶液中。混合液回流反應 16 小時後冷卻至室溫。用濃鹽酸酸化至 pH=5，乙酸乙酯(100 毫升×3)萃取，合併的有機萃取物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸乾得到標題化合物(4.0 克，42%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.91 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

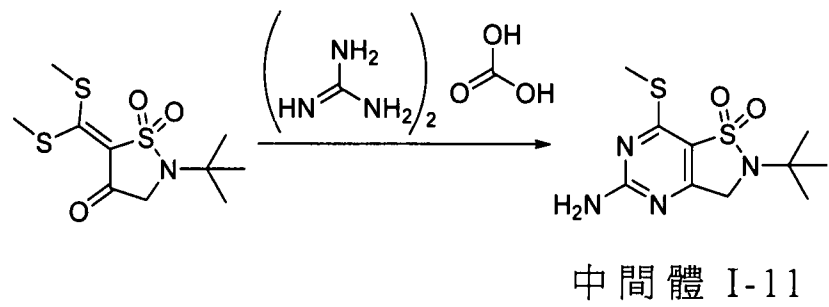
步驟 7：5-(雙(甲硫基)亞甲基)-2-(第三丁基)-異噻唑烷-4-酮 1,1-二氧化物



將 2-(第三丁基)異噻唑烷-4-酮 1,1-二氧化物(500 毫克，2.61 毫莫耳)和二硫化碳(199 毫克，2.61 毫莫耳)溶解在 5 毫升 DMF 中，零度(冰/水)條件下一次性加入在礦物油中的 NaH(209 毫克，純度 60%，5.23 毫莫耳)後緩慢升溫至

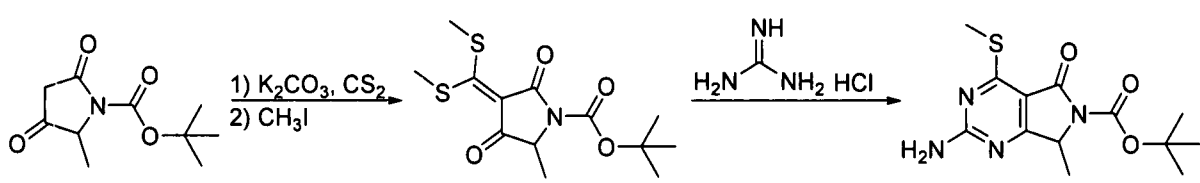
室溫反應 1 小時。然後在零度、氮氣保護條件下加入碘甲烷(742 毫克，5.23 毫莫耳)，室溫反應 16 小時後用 20 毫升水淬滅，混合液用乙酸乙酯(20 毫升×3)萃取，合併的有機萃取液用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸乾得到粗產物，用快速柱層析分離純化得到標題化合物(200 毫克，26.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.78 (s, 2H), 2.80 - 2.60 (m, 6H), 1.48 (s, 9H)。

步驟 8：5-胺基-2-第三丁基-7-甲硫基-2,3-二氫異噻唑并[4,5-d]嘧啶 1,1-二氧化物



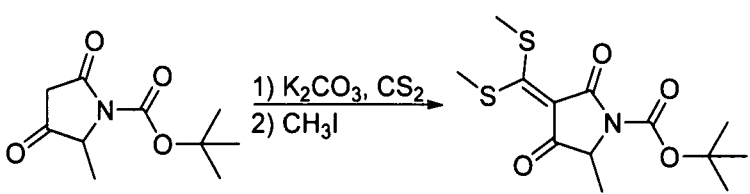
將碳酸胍(903 毫克，5.01 毫莫耳)加入到 5-(雙(甲硫基)亞甲基)-2-(第三丁基)-異噻唑烷-4-酮 1,1-二氧化物(1.20 克，5.01 毫莫耳)、K₂CO₃(1.42 克，10.3 毫莫耳)和乙腈(18 毫升)的混合液中，該混合溶液在微波照射條件下 90 度反應 1 小時。反應液冷卻至室溫後得到的懸浮液藉由過濾來分離，所得濾液減壓蒸乾後得到粗產物，藉由快速柱層析分離純化得到標題化合物(318 毫克，22.0%)。MS (ESI)：計算值 C₁₀H₁₆N₄O₂S₂ 288.07，m/z 實測值 289.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.64 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

中間體 I-12：2-胺基-7-甲基-4-(甲硫基)-5-氧代-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-6(7*H*)-甲酸第三丁酯



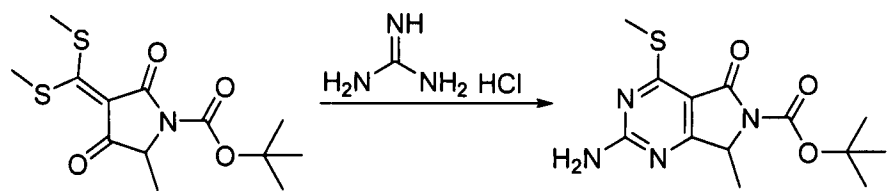
中間體 I-12

步驟 1：3-(雙(甲硫基)亞甲基)-5-甲基-2,4-二氧代吡咯烷-1-甲酸第三丁酯



將 2-甲基-3,5-二氧代吡咯烷-1-甲酸第三丁酯(38.0 克，160 毫莫耳)、 K_2CO_3 (55.4 克，401 毫莫耳)溶解在 150 毫升 DMF 中，加入 CS_2 (24.5 克，322 毫莫耳)後 20 度反應 2 小時，然後加入碘甲烷(62.1 克，438 毫莫耳)的 DMF(50 毫升)溶液。混合液 20 度反應 2 小時後，反應液用 150 毫升乙酸乙酯稀釋，並用飽和食鹽水(100 毫升×2)洗滌後用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，減壓蒸乾，所得粗產物藉由快速柱層析分離純化得到標題化合物(15 克，27%)。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 4.20 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.65 (s, 6H), 1.56 (s, 9H), 1.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

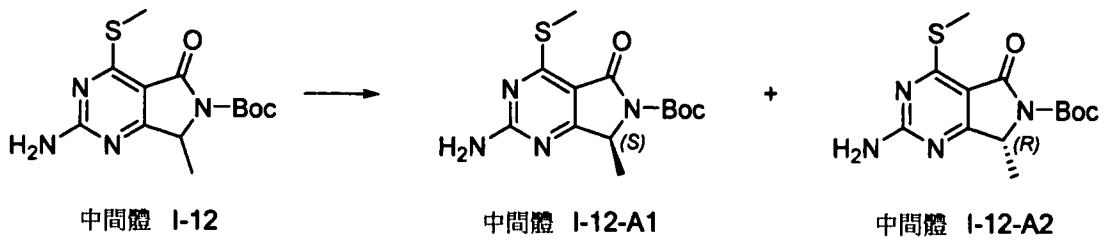
步驟 2：2-胺基-7-甲基-4-(甲硫基)-5-氧代-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-6(7*H*)-甲酸第三丁酯



中間體 I-12

將碳酸鉀(13 克，94 毫莫耳)加入到 3-(雙(甲硫基)亞甲基)-5-甲基-2,4-二氧代吡咯烷-1-甲酸第三丁酯(15 克，43 毫莫耳)、鹽酸胍(5.4 克，57 毫莫耳)和 100 毫升乙腈的混合液中，90 度反應 16 小時後，減壓蒸乾。殘留物用 100 毫升水稀釋，並用二氯甲烷(100 毫升×3)萃取，合併的有機萃取物用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸乾，所得粗產物藉由製備高效液相層析分離純化。收集純的部分並真空去除易揮發物，殘留物懸浮於 10 毫升水中，使用乾冰/丙酮將混合物凍住，然後凍乾得到標題化合物(1.1 克)。收率：8%。MS (ESI): 計算值 C₁₃H₁₈N₄O₃S 310.11, m/z 實測值 311.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.43 (brs, 2H), 4.75 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.60 - 1.57 (m, 12H)。

中間體 I-12-A1 和 中間體 I-12-A2



中間體 I-12-A1：(S)-2-胺基-7-甲基-4-(甲硫基)-5-氧代-5,7-二氫-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-甲酸第三丁酯

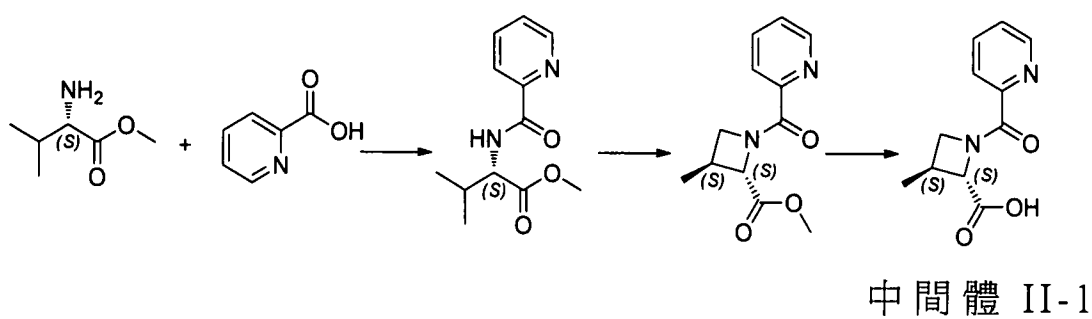
藉由手性 SFC 對 2-胺基-7-甲基-4-(甲硫基)-5-氧代-5H-

吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-6(7*H*)-甲酸第三丁酯(中間體 I-12；950 毫克)進行手性離析得到標題化合物(爲^{*}*S* 異構體；390 毫克，收率 41%)，離析條件(固定相：Chiralpak AD-H 5 μm 250 x 30 mm，流動相：80% CO₂，20% 異丙醇)。MS (ESI)：計算值 C₁₃H₁₈N₄O₃S 310.11，*m/z* 實測值 311.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.47 (s, 2H), 4.75 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 12H)。

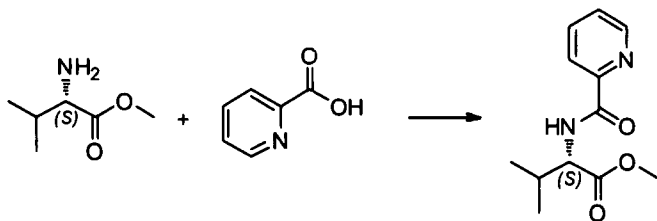
中間體 I-12-A2：(R)-2-胺基-7-甲基-4-(甲硫基)-5-氧代-5,7-二氫-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲酸第三丁酯

藉由手性 SFC 對 2-胺基-7-甲基-4-(甲硫基)-5-氧代-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-6(7*H*)-甲酸第三丁酯(中間體 I-12；950 毫克)進行手性離析得到標題化合物(爲^{*}*R* 異構體；416 毫克，收率 44%)，離析條件(固定相：Chiralpak AD-H 5 μm 250 x 30 mm，流動相：80% CO₂，20% 異丙醇)。MS (ESI)：計算值 C₁₃H₁₈N₄O₃S 310.11，*m/z* 實測值 311.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.47 (s, 2H), 4.75 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 12H)。

中間體 II-1：(2*S*,3*S*)-3-甲基-1-(2-吡啶甲醯基)氮雜環丁烷-2-甲酸

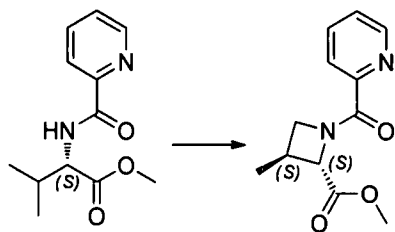


步驟 1：(*S*)-3-甲基-2-(2-吡啶甲醯胺基)丁酸甲酯



將 L-纈胺酸甲酯鹽酸鹽(16.7 克，100 毫莫耳)、2-吡啶甲酸(13.5 克，11 毫莫耳)、HOBt(14.9 克，110 毫莫耳)和 DIEA(38.7 克，300 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(200 毫升)中，向其中加入 EDCI(21.1 克，110 毫莫耳)。反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後用水洗滌。有機相濃縮乾後，殘留物經快速柱層析分離純化，得油狀標題化合物(20.5 克)。收率：87%。 MS(ESI)：計算值 $C_{12}H_{16}N_2O_3$ 236.12， m/z 實測值 237.1($M+1$)⁺。

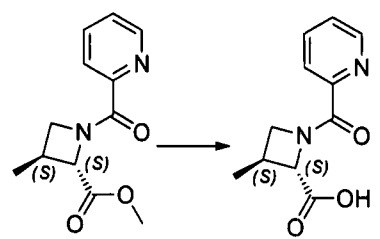
步驟 2：(2*S*,3*S*)-3-甲基-1-(2-吡啶甲醯基)氮雜環丁烷-2-甲酸甲酯



將 (2*S*)-3-甲基-2-(2-吡啶甲醯胺基)丁酸甲酯(1.5 克，6.36 毫莫耳)、醋酸(763 毫克，12.72 毫莫耳)和二乙醯氧基碘苯(5.12 克，15.9 毫莫耳)溶解在甲苯(15 毫升)中，加入醋酸鈣(71 毫克，0.32 毫莫耳)。密封後，混合物在 110°C 下反應過夜，冷卻至室溫後，濃縮乾。殘留物經快速柱層析分離純化，得油狀標題化合物(850 毫克)。收率：57%。 MS(ESI)：計算值 $C_{12}H_{14}N_2O_3$ 234.10， m/z 實測值 235.1($M+1$)⁺。

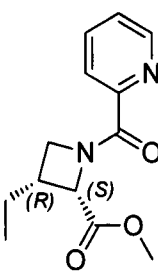
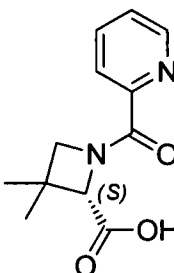
步驟 3：(2*S*,3*S*)-3-甲基-1-(2-吡啶甲醯基)氮雜環丁烷-2-甲

酸

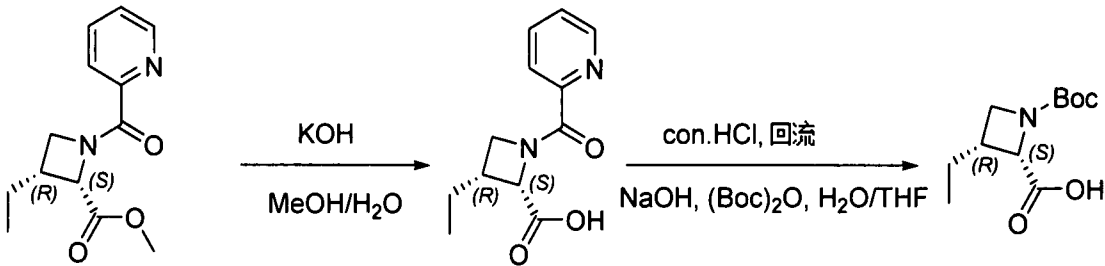


向 (2*S*,3*S*)-3-甲基-1-(2-吡啶甲醯基)氮雜環丁烷-2-甲酸甲酯(2.55 克，10.9 毫莫耳)溶於 THF(13 毫升)的溶液中，加入 NaOH 溶液(1*N*，13 毫升)。反應混合物在室溫下攪拌 3 小時，然後加入 1*N* HCl 水溶液中中和。混合物濃縮乾後，得固體標題產物粗製品。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 0.5H), 8.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 0.5H), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.5H), 7.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 0.5H), 7.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 0.5H), 7.47-7.44 (m, 0.5H), 7.38-7.35 (m, 0.5H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.36-4.32 (m, 0.5H), 4.25-4.20 (m, 0.5H), 3.76-3.72 (m, 0.5H), 3.12-3.02 (m, 1H). MS(ESI): 計算值 C₁₁H₁₂N₂O₃ 220.08, *m/z* 實測值 221.1(*M*+1)⁺。

以下中間體是按照中間體 II-1 的操作方法，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到：

中間體編號	結構式	MS
中間體 II-2		249.1(M+1) ⁺
中間體 II-3		235.1(M+1) ⁺

中間體 II-4: (2*S*,3*R*)-1-第三丁氧羰基-3-乙基氮雜環丁烷-2-甲酸

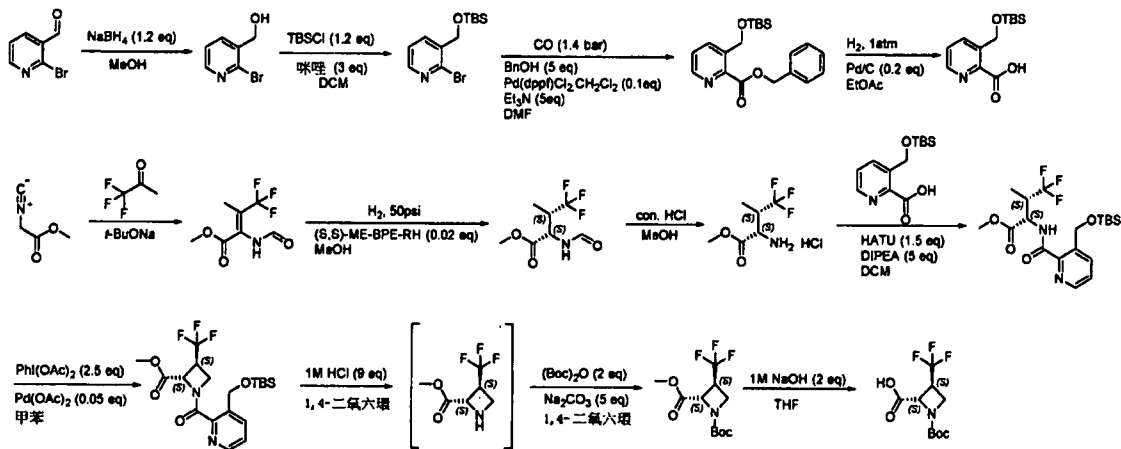


將中間體 II-2(按照中間體 II-1 的操作方法，以 (2*S*,3*S*)-2-胺基-3-甲基戊酸甲酯鹽酸鹽為起始原料製備得到)(17.7 克，71 毫莫耳)溶於甲醇(150 毫升)和水(150 毫升)的混合溶液中，於 5°C 下加入氫氧化鉀(8.0 克，142 毫莫耳)。使反應混合物升溫至室溫，並攪拌 2 小時。然後加入 4*N* 鹽酸水溶液中和反應液，然後蒸乾甲醇，再加入濃鹽酸(50 毫升)，所得混合物回流過液。溶劑蒸乾後，殘留物用水(100 毫升)和四氫呋喃(100 毫升)溶解，再加入氫氧化鈉

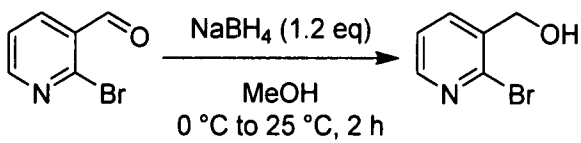
(4.3 克，107 毫莫耳)，在室溫下攪拌 30 分鐘，然後加入二碳酸二第三丁酯(18.6 克，85 毫莫耳)。所得混合物室溫下攪拌 2 小時，然後用乙酸乙酯洗 2 次。水相用 1N 稀鹽酸水溶液小心中和至 PH=2，然後用乙酸乙酯萃取，合併萃取液，真空濃縮後得油狀標題化合物(9.1 克)，未經純化直接用於下一步反應。

取 300 毫克粗產品 (2*S*,3*R*)-1-第三丁氧羰基-3-乙基氮雜環丁烷-2-甲酸經柱層析純化後得純的油狀標題化合物 (170 毫克)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 3H), 2.87-2.69 (m, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 10H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS(ESI): 計算值 C₁₁H₁₉NO₄ 229.13, m/z 實測值 228.1 (M-1)⁻。

中間體 II-5：(2S,3S)-1-(第三丁氧羰基)-3-(三氟甲基)
氮雜環丁烷-2-甲酸



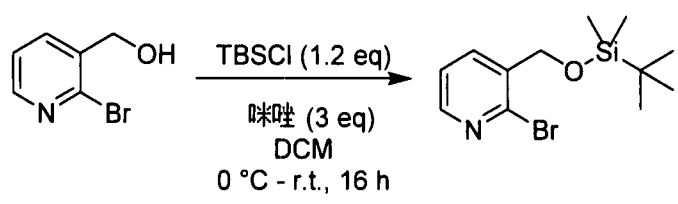
步驟 1：(2-溴吡啶-3-基)甲醇



將 2-溴-3-甲醯基吡啶(50.0 克，269 毫莫耳)溶解在 400

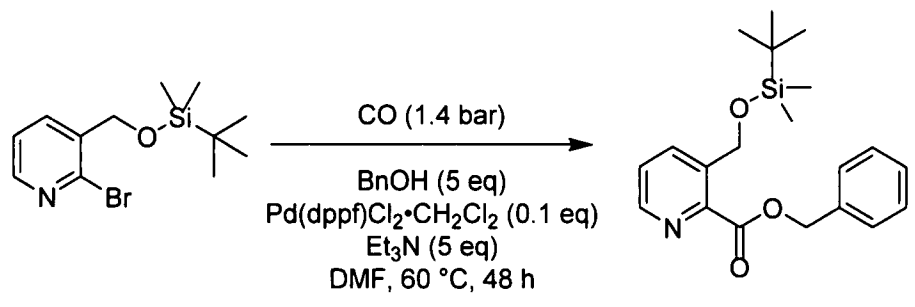
毫升乾燥甲醇中，零度(冰/水)條件下分批加入硼氫化鈉(12.2 克，322 毫莫耳)。反應液緩慢升溫至 25 度並攪拌 2 小時後，用 500 毫升水淬滅反應，減壓蒸除甲醇，濃縮物用乙酸乙酯(500 毫升×3)萃取。有機萃取物合併後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸乾有機溶劑得到標題化合物(48.0 克)。收率：90.2%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 5.0, 7.6 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H)。

步驟 2：2-溴-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶



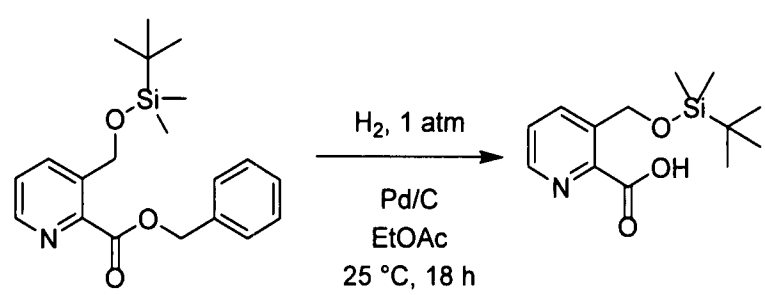
將(2-溴吡啶-3-基)甲醇(48.0 克，255 毫莫耳)和咪唑(52.1 克，766 毫莫耳)溶解在 500 毫升二氯甲烷中，零度(冰/水)下分批加入 TBSCl(46.2 克，306 毫莫耳)，所得混合物緩慢升溫至室溫並攪拌 16 小時。然後往反應液中加入 500 毫升二氯甲烷稀釋，並用飽和食鹽水(300 毫升×3)洗滌。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸乾有機溶劑後所得粗產物藉由快速柱層析分離純化得到標題化合物(64.3 克)。收率：79.2%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 4.6, 7.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

步驟 3：3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-2-甲酸苄酯



將 2-溴-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶 (64.3 克，213 毫莫耳)、苄醇(115 克，1.06 莫耳)、三乙胺 (108 克，1.06 莫耳)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(17 克，21 毫莫耳)溶解在 400 毫升 DMF 中，反應液置於 1L 的高壓釜中加熱到 60 度，CO(1.4 bar)條件下反應 48 小時。反應液倒入 600 毫升水中，乙酸乙酯(500 毫升×3)萃取，有機萃取物合併後用飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸乾有機溶劑，所得粗產物藉由快速柱層析分離純化得到標題化合物(35 克)。收率：53%。MS (ESI): 計算值 C₂₀H₂₇NO₃Si 357.18， m/z 實測值 358.0 [M+H]⁺。

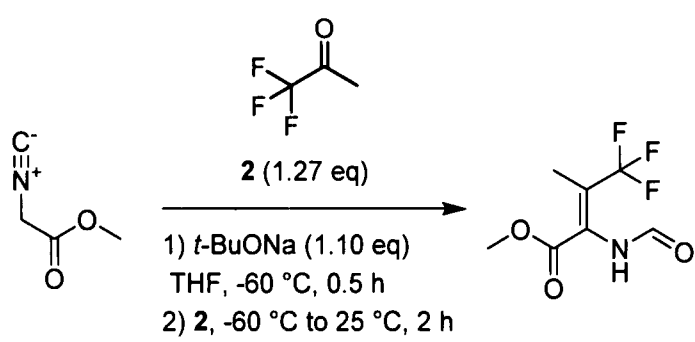
步驟 4：3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-2-甲酸



將 3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-2-甲酸苄酯(25.0 克，69.9 毫莫耳)、乙酸乙酯(400 毫升)和濕的 Pd/C(5.0 克，10%重量百分比，4.6 毫莫耳)加入到 1L 的圓底燒瓶中，所得混合物在氫氣(1 atm)條件下 25 度反應 18 小時。反應液用矽藻土過濾後，濾餅用 100 毫升乙酸乙酯

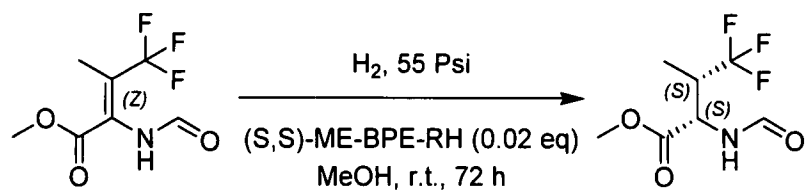
洗滌，濾液減壓濃縮乾得到標題產物(15.4 克，粗製品)，未進一步純化直接用於下一步反應。MS(ESI)：計算值 $C_{13}H_{21}NO_3Si$ 267.13， m/z 實測值 267.9 $[M+H]^+$ 。

步驟 5：(Z)-4,4,4-三氟-2-甲醯胺基-3-甲基丁-2-烯酸甲酯



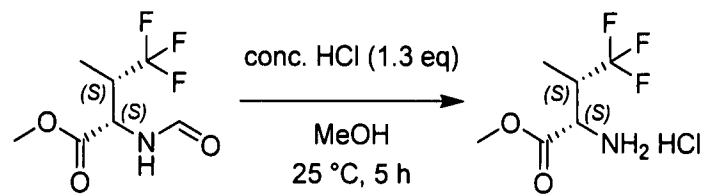
將異氰基乙酸甲酯(50.0 克，505 毫莫耳)溶解在 100 毫升乾燥的 THF 中，零下 60 度(乾冰/丙酮)條件下緩慢滴加到第三丁醇鈉(53.3 克，555 毫莫耳)的乾燥 THF(300 毫升)溶液中。混合液在零下 60 度條件下反應 30 分鐘，加入三氟丙酮(71.8 克，641 毫莫耳)的乾燥 THF(190 毫升)溶液。混合液在零下 60 度反應 1 小時後，緩慢升溫至 25 度再反應 1 小時。用 1M 的鹽酸酸化至 $pH=4-5$ ，減壓蒸乾 THF 後，殘留物用乙酸乙酯(400 毫升×3)萃取，合併的有機萃取物用 600 毫升飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮乾，所得粗產物藉由快速柱層析分離純化得到標題化合物(61 克)。收率：54%。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.21 (brs, 1H), 8.09 (d, $J = 0.8\text{ Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

步驟 6：(2S,3S)-4,4,4-三氟-2-甲醯胺基-3-甲基丁酸甲酯



將 (Z)-4,4,4-三氟 -2-甲醯胺基 -3-甲基丁 -2-烯酸甲酯 (14 克，66 毫莫耳)、甲醇 (500 毫升) 和 (-)-1,2-雙 ((2S,5S)-2,5-二甲基磷)乙烷 (環辛二烯)-四氟硼酸銻 (I) (959 毫克，1.72 毫莫耳) 加入到 1L 的氫化反應瓶中，混合液在氫氣 (55 psi) 條件下室溫反應 72 小時。反應液用矽藻土過濾後，濾餅用 100 毫升乙酸乙酯洗滌，濾液減壓濃縮乾，所得粗產物藉由快速柱層析分離純化得到標題化合物 (13 克)。收率 87%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 3.4, 9.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.94-2.82 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

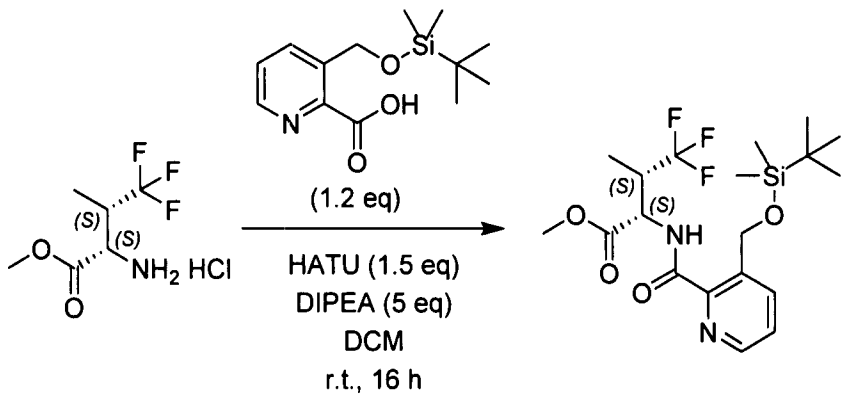
步驟 7：(2S,3S)-2-胺基 -4,4,4-三氟 -3-甲基丁酸甲酯鹽酸鹽



將 (2S,3S)-4,4,4-三氟 -2-甲醯胺基 -3-甲基丁酸甲酯 (13 克，61 毫莫耳)、甲醇 (260 毫升) 和 12.1M 鹽酸 (6.6 毫升，79 毫莫耳) 加入到 1L 的圓底燒瓶中。混合液在 45 度至 50 度反應 5 小時後減壓濃縮乾，用 MTBE (130 毫升) 和甲醇 (1.3 毫升) 磨碎後所得懸浮液藉由過濾來分離，濾餅用 MTBE (200 毫升) 洗滌，減壓乾燥後得到標題化合物 (11.6 克)。收率：81.4%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4.50 (d, J = 3.2 Hz,

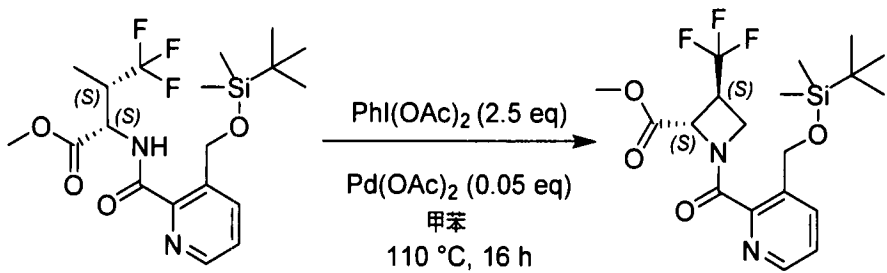
1H), 3.90 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

步驟 8：(2S,3S)-2-(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-2-甲醯胺基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酸甲酯



將 HATU(25 克，66 毫莫耳)加入到(2S,3S)-2-胺基-4,4,4-三氟-3-甲基丁酸甲酯鹽酸鹽(9.8 克，44 毫莫耳)、3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-2-甲酸(14 克，53 毫莫耳)、DIPEA(28.6 克，222 毫莫耳)和二氯甲烷(200 毫升)的混合液中。混合液室溫反應 16 小時後，減壓濃縮乾，所得粗產物藉由快速柱層析分離純化得到標題化合物(14.2 克，73.5%)。MS (ESI)：計算值 $C_{19}H_{29}F_3N_2O_4Si$ 434.18， m/z 實測值 435.1 $[M+H]^+$ 。

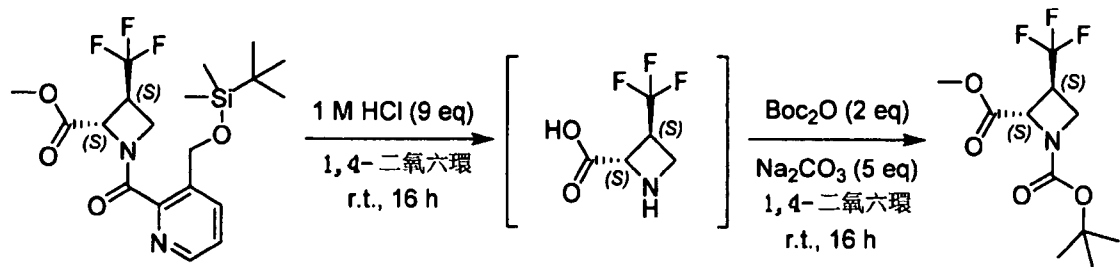
步驟 9：(2S,3S)-1-(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-2-甲醯基)-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-2-甲酸甲酯



將(2S,3S)-2-(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-2-甲醯胺基)-4,4,4-三氟-3-甲基丁酸甲酯(14 克，33 毫莫

耳)和 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (26.2 克, 81.5 毫莫耳)溶解在甲苯(150 毫升)中，並加入到 250 毫升的封管中，混合液用氮氣鼓泡 5 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (366 毫克, 1.63 毫莫耳)。混合液用氮氣再鼓泡 5 分鐘後 110 度反應 16 小時，冷卻至室溫，倒入 1 升水中，用二氯甲烷(200 毫升×3)萃取。有機萃取物合併後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮乾得到粗產物，藉由快速柱層析分離純化後得到標題化合物(10.4 克)。收率：72.4%。MS (ESI)：計算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ 432.17， m/z 實測值 433.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

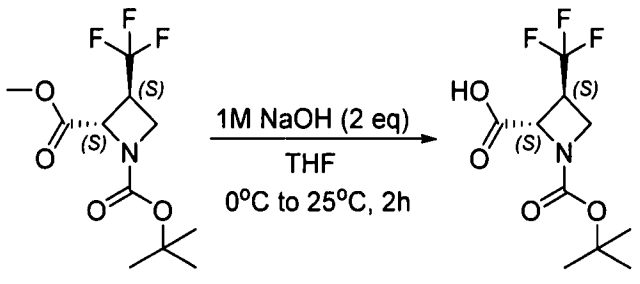
步驟 10：(2S,3S)-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯-2-甲酸甲酯



將 1M HCl (57.8 毫升, 57.8 毫莫耳)加入到 (2S,3S)-1-(3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-2-甲酰基)-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-2-甲酸甲酯 (5.0 克, 12 毫莫耳) 的 1,4-二氧六環 (240 毫升) 溶液中。混合液室溫反應 16 小時後加入碳酸鈉 (12.3 克, 116 毫莫耳) 和 Boc_2O (5.0 克, 23 毫莫耳)，混合液室溫反應 16 小時，用 200 毫升水稀釋，乙酸乙酯 (200 毫升×3) 萃取。有機萃取物合併後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮乾後得到粗產物，藉由快速柱層析分離純化得到標題化合物 (2.5 克)。收率：73%。 $^1\text{H NMR}$ (400

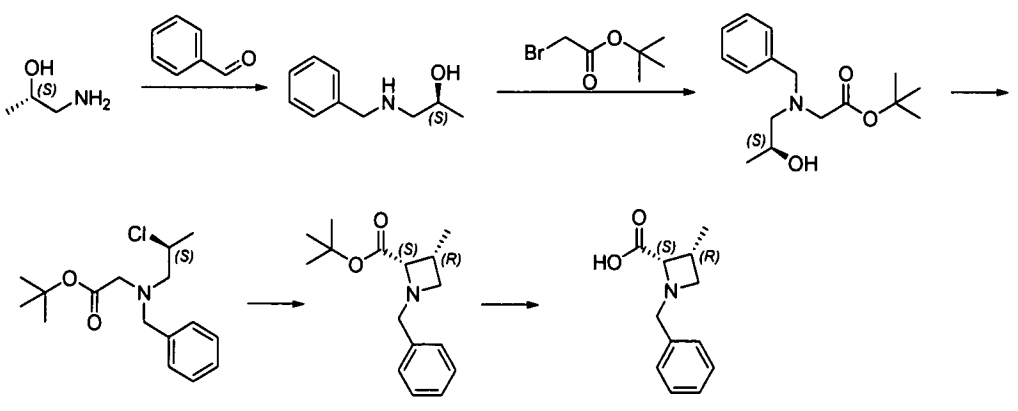
MHz, CDCl₃): δ 4.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

步驟 11：(2S,3S)-1-(第三丁氧基羰基)-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-2-甲酸

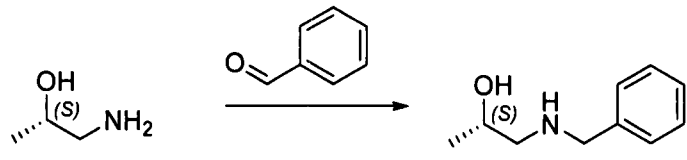


將 1M NaOH(17.7 毫升，17.7 毫莫耳)零度(冰/水)下滴加到 (2S,3S)-3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯-2-甲酸甲酯(2.5 克，8.8 毫莫耳)的 THF(70 毫升)溶液中。混合液緩慢升溫至室溫後反應 2 小時。再用 0.5M HCl 酸化至 pH=4-5，乙酸乙酯(120 毫升×3)萃取，有機萃取物合併後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓蒸乾後得到標題化合物(1.9 克)收率：79%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

中間體 II-6：(2S,3R)-1-苄基-3-甲基氮雜環丁烷-2-甲酸

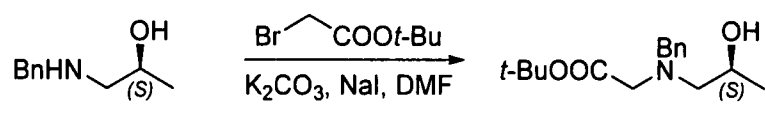


步驟 1：(S)-1-(苄基氨基)丙烷-2-醇



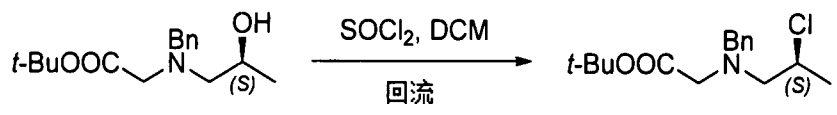
將(S)-1-氨基丙烷-2-醇(750 毫克，10 毫莫耳)和苯甲醛(1060 毫克，10 毫莫耳)於燒瓶中溶解在乙醇(30 毫升)中，加入氰基硼氫化鈉(1260 毫克，20 毫莫耳)，室溫攪拌 1 小時。反應液藉由快速柱層析分離純化得到黃色油狀標題化合物(1.65 克)。收率：100%。MS (ESI)：計算值 C₁₀H₁₅NO 165.24，m/z 實測值 166.2 (M+1)⁺。

步驟 2：(S)-N-苄基-N-(2-羥基丙基)甘胺酸第三丁酯



將(S)-1-(苄基氨基)丙烷-2-醇(1.4 克，8.5 毫莫耳)、碳酸鉀(2.4 克，17 毫莫耳)和碘化鈉(2.6 克，17 毫莫耳)溶解在乾燥的 DMF(50 毫升)中，加入 2-溴乙酸第三丁酯(3.3 克，17 毫莫耳)，室溫攪拌過夜。反應液用二氯甲烷稀釋，過濾除去固體。濾液減壓濃縮後藉由快速柱層析分離純化得到淡黃色油狀標題化合物(1.5 克)。收率：63%。MS (ESI)：計算值 C₁₆H₂₅NO₃ 279.38，m/z 實測值 280.2 [M+H]⁺。

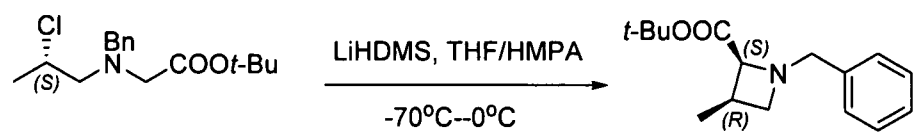
步驟 3：(S)-N-苄基-N-(2-氯丙基)甘胺酸第三丁酯



將(S)-N-苄基-N-(2-羥基丙基)甘胺酸第三丁酯(1.4 克，8.5 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(50 毫升)中，加入二氯亞

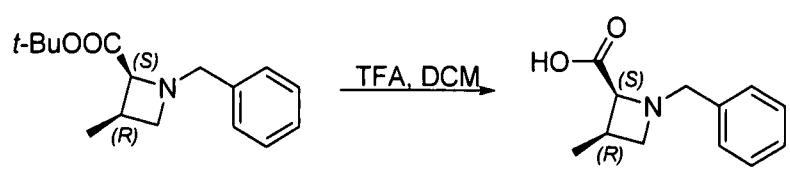
氫 (5 毫升)。回流反應 4 小時。反應液減壓濃縮，殘留物溶解在二氯甲烷中，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，水相用二氯甲烷萃取。合併有機相，真空濃縮，殘留物藉由快速柱層析分離純化得到無色油狀標題化合物 (950 毫克)。收率：38%。MS (ESI)：計算值 $C_{16}H_{24}ClNO_2$ 297.82, m/z 實測值 298.1 $[M+H]^+$ 。

步驟 4：(2S,3R)-1-苄基-3-甲基氮雜環丁烷-2-甲酸第三丁酯



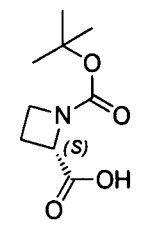
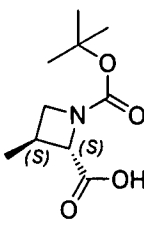
將 (S)-N-苄基-N-(2-氯丙基)甘胺酸第三丁酯 (950 毫克，3.2 毫莫耳) 溶解在乾燥 THF (30 毫升) 和 HMPA (7 毫升) 中，於零下 70 度緩慢滴加 LiHMDS (6.4 毫升，1 毫莫耳/升的四氫呋喃溶液，6.4 毫莫耳)。混合液緩慢升溫至零度並在零度下反應 1 小時。反應液用飽和氯化銨溶液淬滅。水相用乙酸乙酯萃取，合併有機相，真空濃縮，殘留物藉由快速柱層析分離純化得到黃色油狀標題化合物 (523 毫克)。收率：63%。MS (ESI)：計算值 $C_{16}H_{23}NO_2$ 261.17, m/z 實測值 262.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.18 (m, 5H), 3.74 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

步驟 5：(2S,3R)-1-苄基-3-甲基氮雜環丁烷-2-甲酸

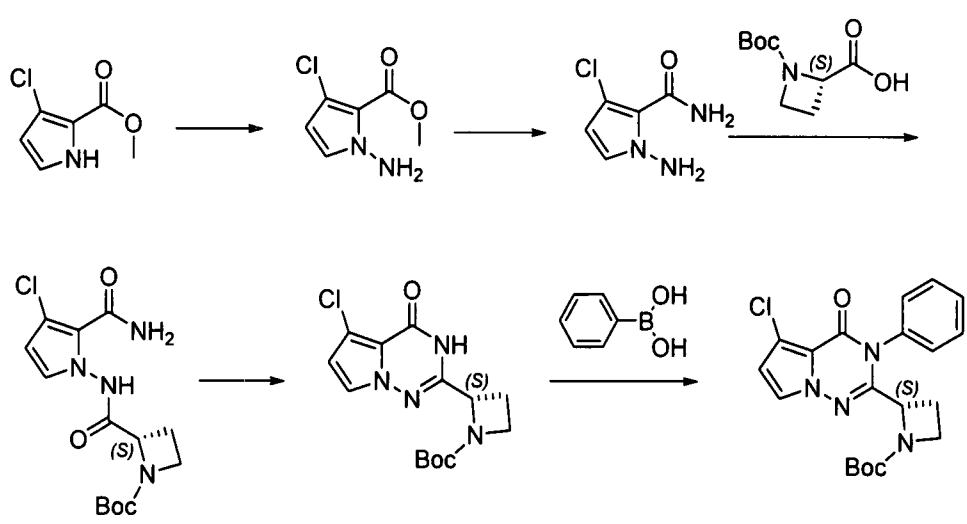


將 (2*S*,3*R*)-1-苄基-3-甲基氮雜環丁烷-2-甲酸第三丁酯 (523 毫克，2 毫莫耳) 溶解在二氯甲烷 (30 毫升) 中，加入三氟乙酸，室溫反應過夜。蒸乾溶劑，所得殘留物未純化直接用於下一步反應。MS (ESI)：計算值 C₁₂H₁₅NO₂ 205.26，*m/z* 實測值 206.1 [M+H]⁺。

以下中間體可藉由商業途徑購買得到：

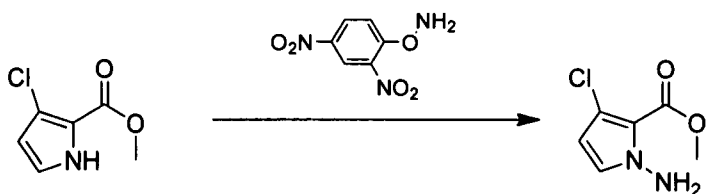
中間體編號	結構式
中間體 II-7	
中間體 II-8	

中間體 III-A1：(*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



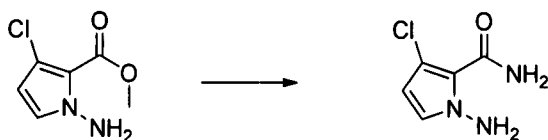
中間體 III-A1

步驟 1：1-胺基-3-氯-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯



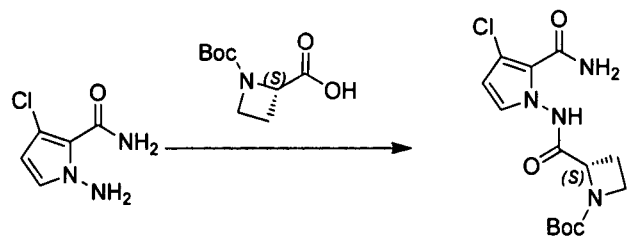
將鈉氫(87 克，2.19 莫耳)加入 N,N-二甲基甲醯胺(500 毫升)中，然後在零度下，向反應體系中緩慢滴加 3-氯-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(250 克，1.56 莫耳)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(1200 毫升)的溶液，在零度下繼續攪拌 1.5 小時。接著，在零度下向反應體系中緩慢滴加 O-(2,4-二硝基苯基)羥胺(466 克，2.34 莫耳)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(1200 毫升)的溶液，然後緩慢升溫至室溫，並在室溫下繼續攪拌 3 小時。將反應液倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取，有機相濃縮乾，並藉由柱層析分離純化得到固體標題化合物(274 克)。MS(ESI)：計算值 C₆H₇ClN₂O₂ 174.02，m/z 實測值 174.9 (M+1)⁺。

步驟 2：1-胺基-3-氯-1*H*-吡咯-2-甲醯胺



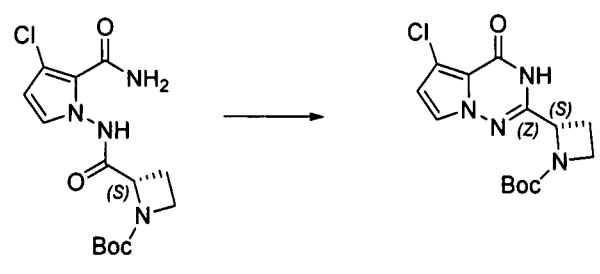
將 1-胺基-3-氯-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(180 克，1.03 莫耳)和 7*N* 胺/甲醇溶液(1.5 升，10.31 莫耳)加入反應瓶中，密封後，加熱到 130℃ 反應 48 小時。反應液冷卻至室溫後，濃縮乾，用甲醇結晶得到固體標題化合物(92 克)。收率：56%。MS(ESI)：計算值 C₅H₆ClN₃O 159.02，m/z 實測值 160.0(M+1)⁺。

步驟 3：(*S*)-2-((2-胺甲醯基-3-氯-1*H*-吡咯-1-基)胺甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



將 1-胺基-3-氯-1*H*-吡咯-2-甲醯胺(187 克，1.18 莫耳)溶於二氯甲烷(5 升)中，然後加入(*S*)-1-(第三丁氧羰基)氮雜環丁烷-2-甲酸(260 克，1.29 莫耳)和 EDCI.HCl (248 克，1.29 莫耳)，室溫攪拌 3 天。反應液分別用水和飽和食鹽水洗滌，有機相用硫酸鈉乾燥，濃縮乾後，得到油狀標題化合物。MS (ESI)：計算值 C₁₄H₁₉ClN₄O₄ 342.11，m/z 實測值 243.1(M-Boc+1)⁺。

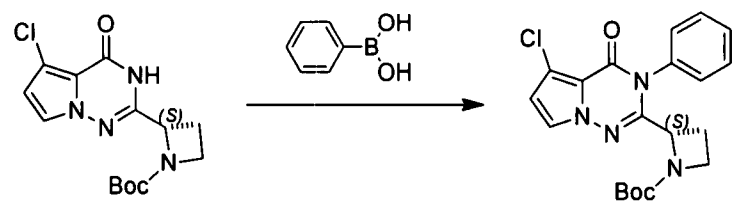
步驟 4：(*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3,4-二氫吡咯並[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



將(*S*)-2-((2-胺甲醯基-3-氯-1*H*-吡咯-1-基)胺甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(100 克，294 毫莫耳)溶於乙醇(1.47 升)中，然後加入 1.47 升氫氧化鉀水溶液(1.47 莫耳，1N)，升溫至 90℃，攪拌反應過夜。在零度下，將反應液用 1N 鹽酸水溶液調節 pH=2~3，濾出析出的沉澱物，烘乾，得到固體標題化合物(75 克)。收率：79%。MS(ESI)：計算值 C₁₄H₁₇ClN₄O₃ 324.10，m/z 實測值 324.7(M+1)⁺。

步驟 5：(*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯並[2,1-*f*]

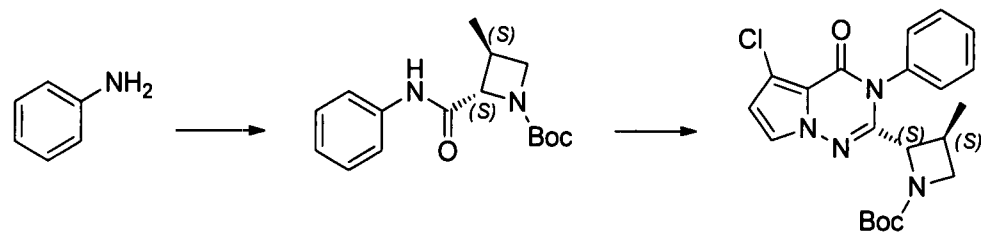
[1,2,4]三 吡 -2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



將 (S)-2-(5-氯 -4-氧代 -3,4-二 氫吡咯 并 [2,1-*f*][1,2,4]三 吡 -2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(50 克，154 毫莫耳)溶於二氯甲烷(500 毫升)中，向其中加入苯硼酸(56.3 克，462 毫莫耳)、吡啶(50 毫升)、醋酸銅(84 克，462 毫莫耳)和一些 4Å 分子篩，反應體系置換為氧氣，然後在氧氣條件下，於 30℃ 下攪拌 48 小時。反應結束後，向混合物中加入二氯甲烷(500 毫升)稀釋，過濾，濾液濃縮乾，經柱層析分離純化得到固體標題化合物(30 克)。收率：49%。MS (ESI): 計算值 C₂₀H₂₁ClN₄O₃ 400.13, *m/z* 實測值 400.9(M+1)⁺。

中間體 III-A1 也可以是按照中間體 III-B1 的操作方法，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到。

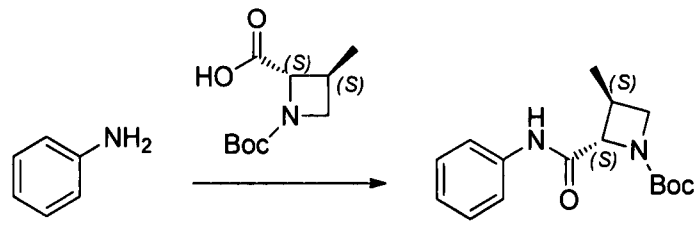
中間體 III-B1: (2*S*,3*S*)-2-(5-氯 -4-氧代 -3-苯基 -3,4-二 氫吡咯 并 [2,1-*f*][1,2,4]三 吡 -2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



中間體 III-B1

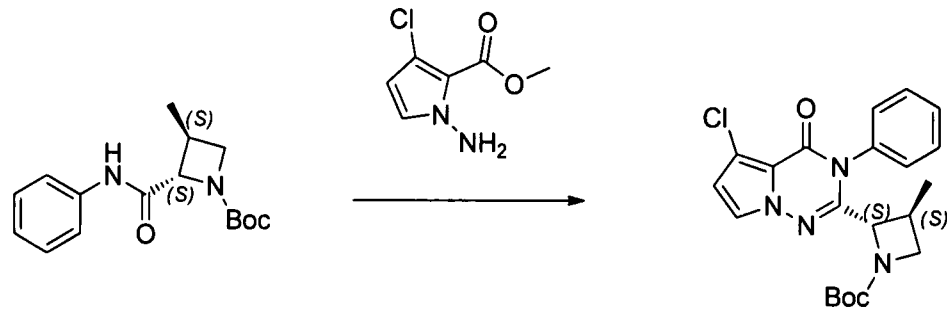
步驟 1: (2*S*,3*S*)-3-甲基 -2-(苯基胺甲酰基)氮雜環丁烷-1-甲

酸第三丁酯



將中間體 II-1(16.0 克，74.3 毫莫耳)溶解於二氯甲烷 (300 毫升)中，然後加入苯胺(6.8 毫升，74.3 毫莫耳)和 EDCI.HCl(15.7 克，81.7 毫莫耳)。反應混合物在室溫下攪拌過夜，然後用水洗滌，有機相濃縮乾後，經柱層析分離純化得到固體標題化合物(20 克)。收率：92%。MS(ESI)：計算值 C₁₆H₂₂N₂O₃ 290.16，m/z 實測值 313.0(M+23)⁺。

步驟 2：(2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

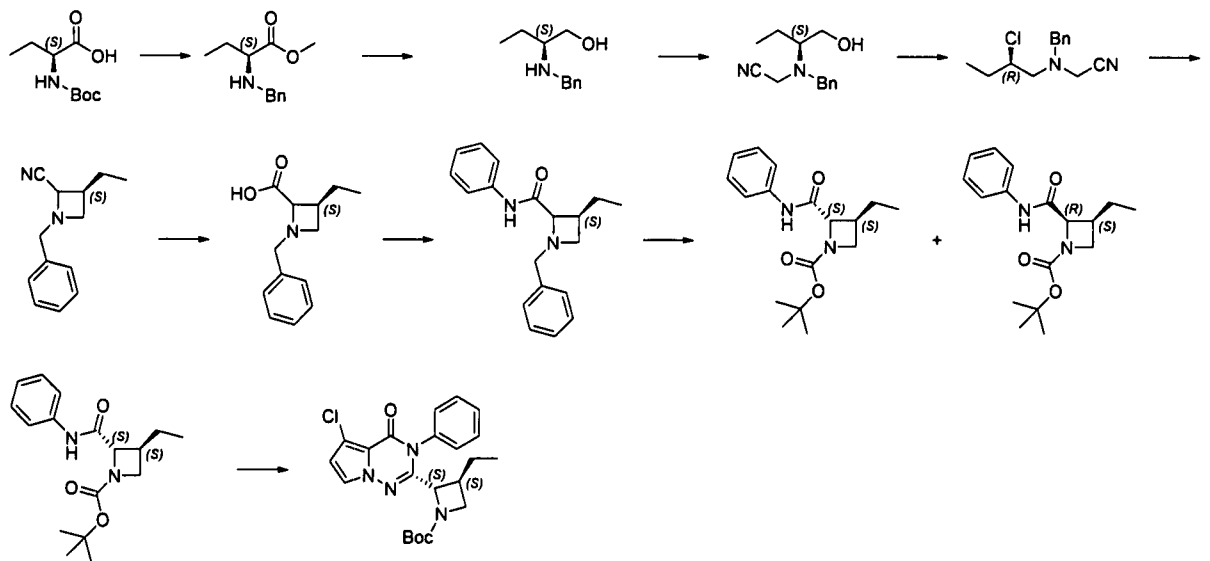


將 Ph₃P(29.8 克，113.6 毫莫耳)溶解於二氯甲烷(150 毫升)中，然後氮氣保護下於室溫分批加入碘(26.2 克，103.3 毫莫耳)。混合物在氮氣保護下室溫攪拌 0.5 小時，然後加入三乙胺(43.2 毫升，310.0 毫莫耳)。該混合物在氮氣保護下繼續室溫攪拌 0.5 小時，接著，向反應體系中慢慢滴加 (2*S*,3*S*)-3-甲基-2-(苯基胺甲酰基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(15.0 克，51.7 毫莫耳)溶於二氯甲烷(75 毫升)的溶液，加完後在氮氣保護下繼續室溫攪拌 6.5 小時。然後向反應

體系中慢慢滴加 1-胺基-3-氯-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(9 克，51.7 毫莫耳)溶於二氯甲烷(75 毫升)的溶液。加完後，反應混合物在氮氣保護下繼續在室溫攪拌 80 小時。最後，將反應液濃縮乾，經柱層析分離純化得到固體標題化合物(15.0 克)。收率：70%。MS (ESI)：計算值 C₂₁H₂₃ClN₄O₃ 414.15，*m/z* 實測值 415.1(M+1)⁺。

中間體 III-B1 也可以是按照中間體 III-A1 的操作方法，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到。

中間體 III-I1：(2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡-2-基)-3-乙基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



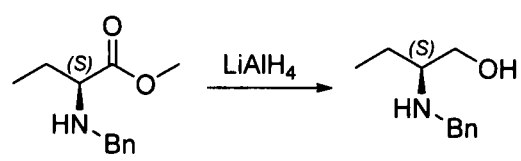
步驟 1：(S)-2-(苄基胺基)丁酸甲酯



將(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丁酸(60.9 克，300 毫莫耳)溶解在 600 毫升甲醇中，向其中滴加 25 毫升濃硫酸，

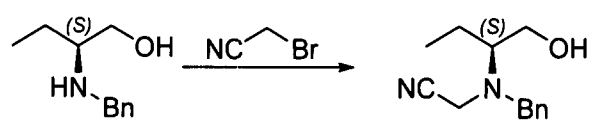
回流反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，用水稀釋，碳酸鈉中和。二氯甲烷萃取，有機相減壓濃縮後得到黃色油狀物，再溶解在 600 毫升乙醇中，然後加入苯甲醛(35.1 克，330 毫莫耳)和醋酸(15 毫升)。最後加入氰基硼氫化鈉(22.5 克，120 毫莫耳)，混合液室溫反應 2 小時。反應液用 3M 鹽酸淬滅，並酸化至 pH=1，乙醇蒸乾後水溶液用乙酸乙酯洗滌兩次。再用碳酸鈉中和至約 pH=12，用二氯甲烷萃取，有機相真空濃縮後得到無色油狀標題化合物(24.3 克)。收率：39%。MS (ESI)：計算值 C₁₂H₁₇NO₂ 207.27，m/z 實測值 208.1(M+1)⁺。

步驟 2：(S)-2-(苄基氨基)丁烷-1-醇



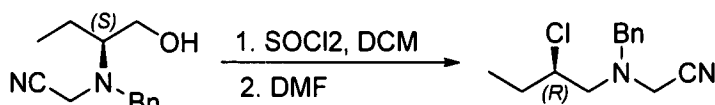
將(S)-2-(苄基氨基)丁酸甲酯(24 克，115.8 毫莫耳)於 5 度下緩慢加入到 LiAlH₄(8.7 克，231.6 毫莫耳)的乾燥 THF(450 毫升)溶液中，混合液在同一溫度下反應 2 小時。冰緩慢加入到反應液中，混合液室溫反應 10 分鐘。沉澱過濾，濾液用乙酸乙酯萃取。有機相合併，減壓濃縮，殘留物經柱層析分離純化得到淡黃色油狀標題化合物(14.4 克)。收率：70%。MS (ESI)：計算值 C₁₁H₁₇NO 179.26，m/z 實測值 180.1(M+1)⁺。

步驟 3：(S)-2-(苄基(1-羥基丁烷-2-基)氨基)乙腈



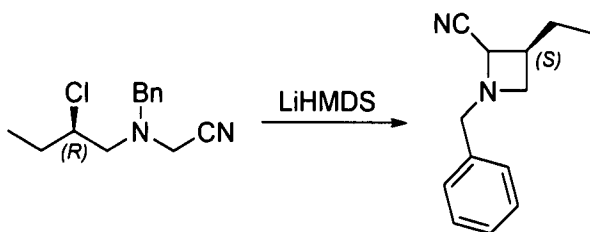
將(S)-2-(苄基氨基)丁烷-1-醇(4.8 克，26.8 毫莫耳)和碳酸鈉(8.5 克，80.4 毫莫耳)溶解在 200 毫升乙腈中，加入 2-溴乙腈(4.8 克，40.2 毫莫耳)。混合液在 35 度下反應過夜。反應液用二氯甲烷稀釋，過濾除去固體。濾液減壓濃縮後藉由柱層析分離純化得到淡黃色油狀標題化合物(5.0 克)。收率：86%。MS (ESI)：計算值 $C_{13}H_{18}N_2O$ 218.14， m/z 實測值 219.1($M+1$)⁺。

步驟 4：(R)-2-(苄基(2-氯丁基)胺基)乙腈



將(S)-2-(苄基(1-羥基丁烷-2-基)胺基)乙腈(4.0 克，15.9 毫莫耳)溶解在 100 毫升二氯甲烷中，加入 15 毫升 SOCl₂，混合液回流過夜。反應液冷卻至室溫，真空濃縮，殘留物溶解在二氯甲烷中，飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，水相用二氯甲烷萃取。合併有機相，真空濃縮，殘留物經柱層析分離純化得到淡黃色油狀物(2.4 克)。產物溶解在 50 毫升 DMF 中，混合液 65 度反應 3 天，真空蒸除 DMF 得到黃色油狀標題化合物(4.0 克)，直接用於下一步反應。收率：100%。MS (ESI)：計算值 $C_{13}H_{17}N_2Cl$ 236.11。

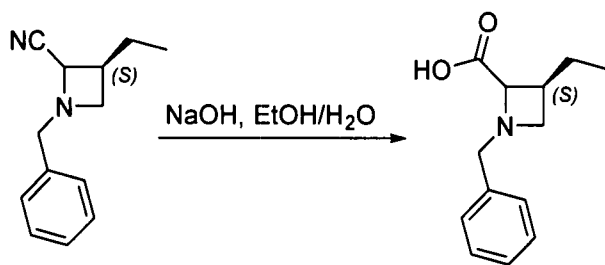
步驟 5：(3S)-1-苄基-3-乙基氮雜環丁烷-2-甲腈



將(R)-2-(苄基(2-氯丁基)胺基)乙腈(6.4 克，27.1 毫莫

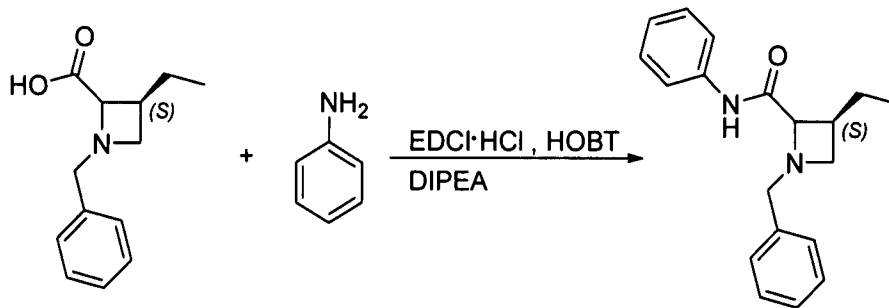
耳)溶解在 350 毫升乾燥 THF 中，零下 60 度將 LiHMDS(55 毫升，1N 的 THF 溶液)滴加至溶液中。混合液緩慢升溫至零度，零度下反應 1 小時。反應液用甲醇淬滅，真空濃縮，殘留物藉由柱層析分離純化得到黃色油狀標題產物(3.2 克)。收率：60%。MS (ESI)：計算值 $C_{13}H_{16}N_2$ 200.13， m/z 實測值 $201.2(M+1)^+$ 。

步驟 6：(3S)-1-苄基-3-乙基氮雜環丁烷-2-甲酸



將(3S)-1-苄基-3-乙基氮雜環丁烷-2-甲腈(1.2 克，6 毫莫耳)溶解在乙醇(50 毫升)和水(50 毫升)中，加入 NaOH(4.0 克，100 毫莫耳)，混合液回流反應 24 小時，LC-MS 顯示反應完成。反應液冷卻至室溫，用濃鹽酸酸化至 pH=1。所得混合物真空濃縮，殘留物藉由柱層析分離純化得到白色固體標題化合物(850 毫克)。收率：57%。MS (ESI)：計算值 $C_{13}H_{17}NO_2$ 219.28， m/z 實測值 $220.1(M+1)^+$ 。

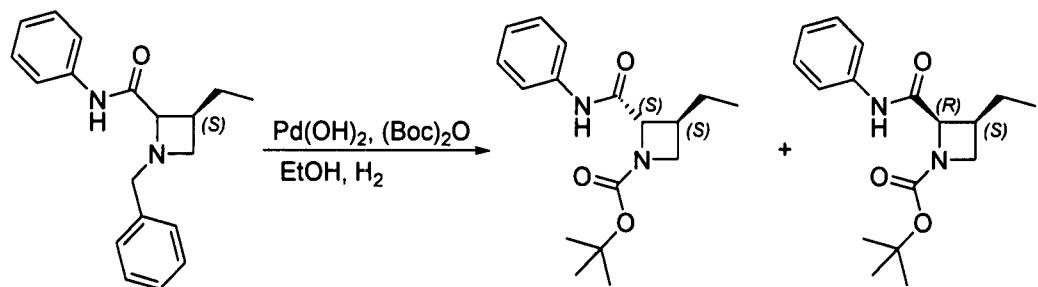
步驟 7：(3S)-1-苄基-3-乙基-N-苯基氮雜環丁烷-2-甲醯胺



將(3S)-1-苄基-3-乙基氮雜環丁烷-2-甲酸(850 毫克，3.9

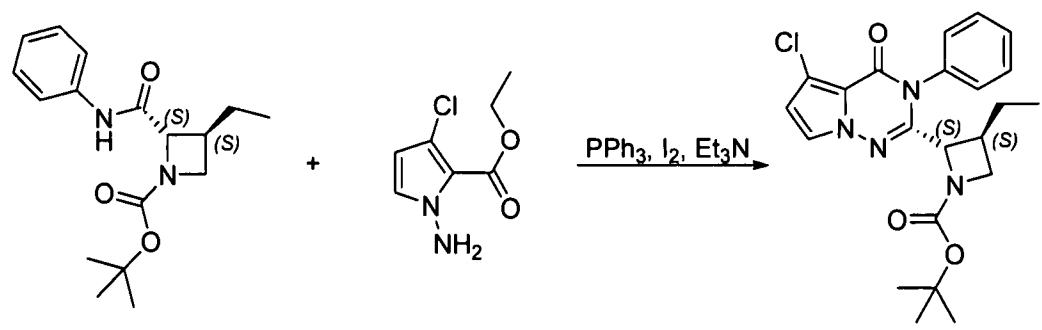
毫莫耳)、苯胺(548 毫克, 5.9 毫莫耳)、HOBT(1.1 克, 7.8 毫莫耳)和 DIEA(2.5 克, 19 毫莫耳)溶解在 50 毫升二氯甲烷中, 加入 EDCI·HCl(1.5 克, 7.8 毫莫耳), 室溫反應過夜。LC-MS 顯示反應完成。反應液減壓濃縮後殘留物藉由柱層析分離純化得到黃色固體標題化合物(750 毫克)。收率: 65%。MS (ESI): 計算值 $C_{19}H_{22}N_2O$ 294.40, m/z 實測值 295.2(M+1)⁺。

步驟 8: (2S,3S)-3-乙基-2-(苯基胺甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



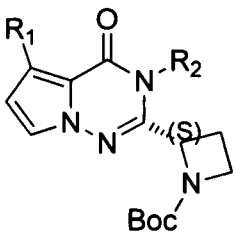
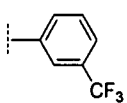
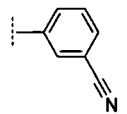
將 (3S)-1-苄基-3-乙基-N-苯基氮雜環丁烷-2-甲醯胺(750 毫克, 2.5 毫莫耳)和(Boc)₂O(829 毫克, 3.8 毫莫耳)溶解在乙醇(50 毫升)中, 加入 Pd(OH)₂(351 毫克, 2.5 毫莫耳)。反應混合物在氫氣球壓力條件下反應 4 小時。反應完成後, 反應液藉由矽藻土過濾, 濾液真空濃縮並乾燥後所得粗殘留物藉由柱層析分離純化得到標題化合物(490 毫克)和 (2R,3S)-3-乙基-2-(苯基胺甲醯基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯白色固體(50 毫克)。收率: 64%。MS (ESI): 計算值 $C_{17}H_{24}N_2O_3$ 304.39, m/z 實測值 205.1(M-99)⁺。

步驟 9: (2S,3S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-乙基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

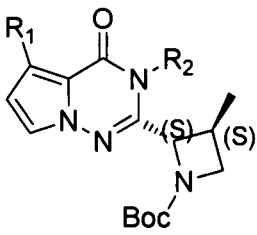
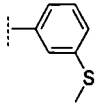
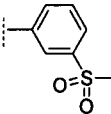


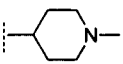
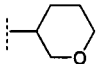
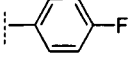
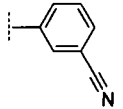
將三苯基膦(1.1 克，4.3 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(30 毫升)中，氮氣氣氛條件下分批加入碘(990 毫克，3.9 毫莫耳)。混合液室溫攪拌三十分鐘，然後加入三乙胺(1.5 克，11.7 毫莫耳)並繼續攪拌三十分鐘。往上述混合液中加入 (2S,3S)-3-乙基-2-(苯基胺甲酰基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(400 毫克，1.3 毫莫耳)，混合液攪拌 6 小時，再加入 1-胺基-3-氯-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(282 毫克，1.5 毫莫耳)，所得混合液室溫攪拌 2 天。反應液真空濃縮，殘留物藉由柱層析分離純化得到黃色油狀物。將該粗產物溶解在二氯甲烷中，加入三乙胺(1.5 克，11.7 毫莫耳)，混合液回流反應 2 小時。LC-MS 顯示反應完成，反應液減壓濃縮後藉由柱層析分離純化得到淡黃色固體標題化合物(490 毫克)。收率：88%。MS (ESI)：計算值 C₂₂H₂₅ClN₄O₃ 428.92，m/z 實測值 429.2(M+1)⁺。

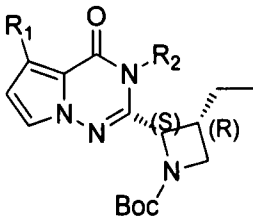
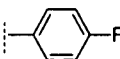
以下中間體是按照中間體 III-A1 或中間體 III-B1 或中間體 III-I1 的操作方法，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到：

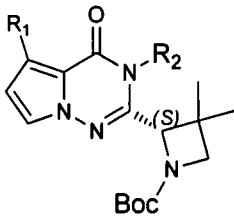
			
中間體編號	R ₁	R ₂	MS (ESI)
III-A2	Cl		419.5 (M+1) ⁺
III-A3	Cl		419.4 (M+1) ⁺
III-A4	Cl		418.2 (M+1) ⁺
III-A5	Cl		401.9 (M+1) ⁺
III-A6	Cl		415.9 (M+1) ⁺
III-A7	Cl		527.0 (M+1) ⁺
III-A9	Cl		468.9 (M+1) ⁺
III-A10	Cl		326.0 (M-100+1) ⁺
III-A11	F		384.8 (M+1) ⁺
III-A12	F		303.0 (M-100+1) ⁺

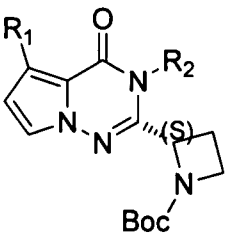
III-A13	F		302.8 (M+1) ⁺
III-A14	F		386.1 (M+1) ⁺
III-A15	F		400.2 (M+1) ⁺

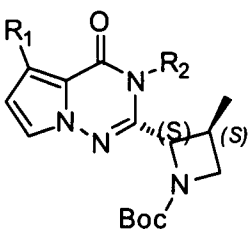
			
中間體編號	R ₁	R ₂	MS (ESI)
III-B2	C1		433.4 (M+1) ⁺
III-B3	C1		433.1 (M+1) ⁺
III-B4	C1		460.9(M+H) ⁺
III-B5	C1		392.9(M-99) ⁺
III-B6	C1		416.0 (M+1) ⁺
III-B7	C1		430.2 (M+1) ⁺
III-B8	C1		293.1(M-99) ⁺
III-B9	C1		393.1 (M+1) ⁺
III-B10	C1		279.1 (M-99) ⁺
III-B11	C1		423.1 (M+1) ⁺
III-B12	C1		395.1 (M+1) ⁺

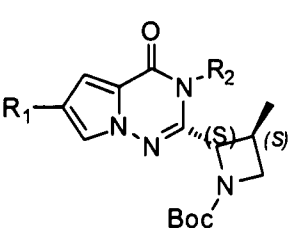
III-B13	Cl		336.3 (M-99) ⁺
III-B14	Cl		291.1 (M-99) ⁺
III-B16	Cl		323.0 (M-99) ⁺
III-B17	Cl		541.0 (M+1) ⁺
III-B18	F		299.0 (M-99) ⁺
III-B19	F		317.2 (M-99) ⁺
III-B20	F		417.2 (M+1) ⁺
III-B21	F		400.1 (M+1) ⁺
III-B22	F		414.2 (M+1) ⁺
III-B23	Cl		339.9(M-100+1) ⁺

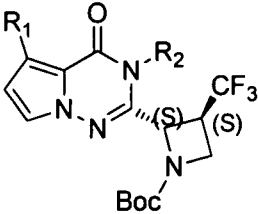
			
中間體編號	R ₁	R ₂	MS (ESI)
III-C1	Cl		451.1 (M+23) ⁺
III-C3	Cl		430.1 (M+1) ⁺
III-C4	F		413.2 (M+1) ⁺
III-C6	F		453.2 (M+23) ⁺

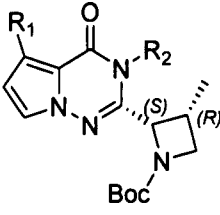
			
中間體編號	R ₁	R ₂	MS (ESI)
III-D1	Cl		429.0 (M+1) ⁺
III-D2	Cl		430.1 (M+1) ⁺
III-D3	F		434.9 (M+23) ⁺
III-D4	Br		473.1(M+1) ⁺

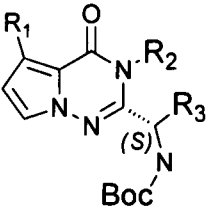
			
中間體編號	R ₁	R ₂	MS (ESI)
III-E1	Br		445.1 (M+1) ⁺

			
中間體編號	R ₁	R ₂	MS (ESI)
III-F1	Br		458.5 (M+1) ⁺
III-F2			447.2 (M+23) ⁺

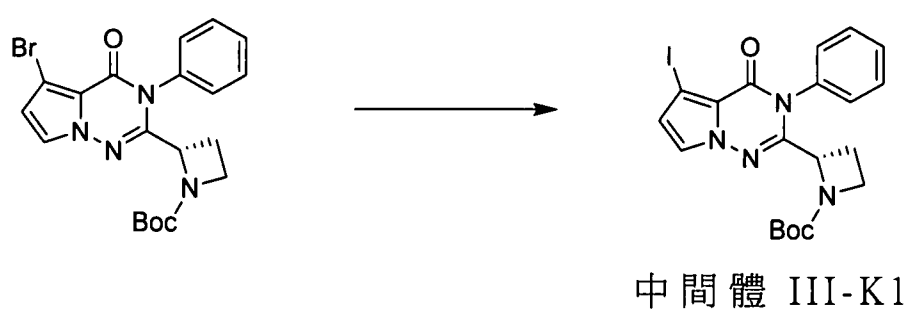
			
中間體編號	R ₁	R ₂	MS (ESI)
III-G1	F		421.1 (M+23) ⁺

			
中間體編號	R ₁	R ₂	MS (ESI)
III-H1	Cl		469.1 (M+1) ⁺

			
中間體編號	R ₁	R ₂	MS (ESI)
III-R1	Cl		415.1(M+1) ⁺

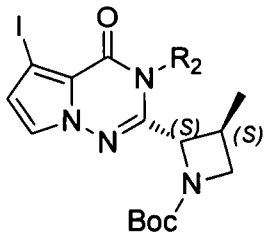
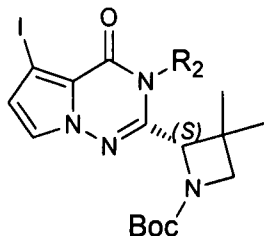
				
中間體編號	R ₁	R ₂	R ₃	MS (ESI)
III-J1	Cl		Me	389.2 (M+1) ⁺

中間體 III-K1：(S)-2-(5-碘-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

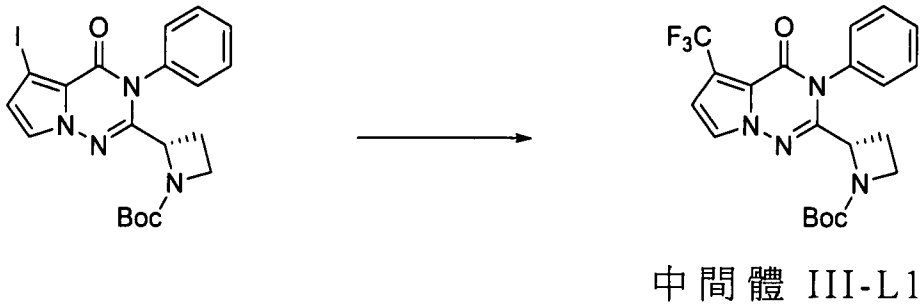


將中間體 III-E1(300 毫克，0.67 毫莫耳)溶於 1,4-二氧六環(8 毫升)中，然後加入碘化鈉(404 毫克，2.70 毫莫耳)、反式-1,2-雙(甲胺基)環己烷(96 毫克，0.67 毫莫耳)和碘化亞銅(64 毫克，0.337 毫莫耳)，反應混合物在氮氣保護下回流 3 天。反應液冷卻至室溫後，藉由矽藻土過濾，濾渣經乙酸乙酯洗滌。合併的濾液濃縮乾，經快速柱層析分離純化得到固體標題化合物(200 毫克)。收率：60%。MS (ESI)：計算值 $C_{20}H_{21}IN_4O_3$ 492.07， m/z 實測值 492.9(M+1)⁺。

以下中間體是按照中間體 III-K1 的操作方法，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到：

		
中間體編號	R ₂	MS (ESI)
III-K2		506.8 (M+1) ⁺
III-K3		508.0 (M+1) ⁺
		
中間體編號	R ₂	MS (ESI)
III-K4		521.1 (M+1) ⁺

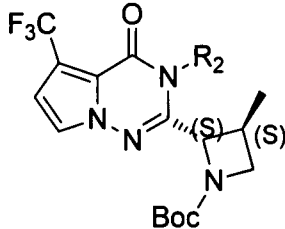
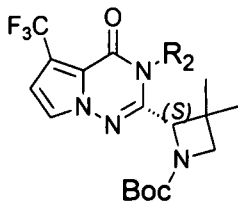
中間體 III-L1: (S)-2-(4-氧代-3-苯基-5-(三氟甲基)-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



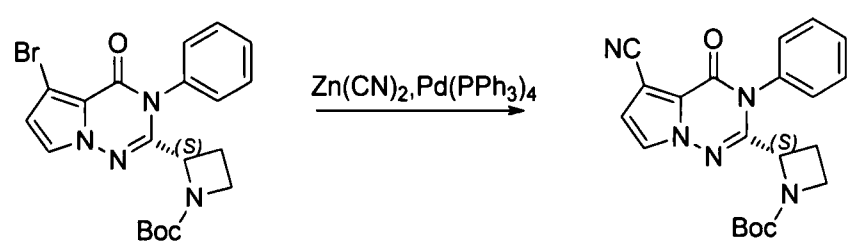
於 N₂ 氣氛條件下，向中間體 III-K1(200 毫克，0.4 毫莫耳)和碘化亞銅(94 毫克，0.49 毫莫耳)的混合物中加入

DMF(5 毫升)、HMPA(0.35 毫升)和 2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯(0.25 毫升, 2 毫莫耳)。混合物在 N₂ 條件下於 80 °C 攪拌 24 小時, 冷卻至室溫後, 將反應液倒入大量冰水中, 用乙酸乙酯萃取。有機相經水和飽和食鹽水洗滌, 然後濃縮乾。殘留物藉由快速柱層析分離純化得到固體標題化合物(165 毫克)。收率: 94%。MS(ESI): 計算值 C₂₁H₂₁F₃N₄O₃ 434.16, m/z 實測值 456.9(M+23)⁺。

以下中間體是按照中間體 III-L1 的操作方法, 採用相應的試劑和中間體, 在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到:

		
中間體編號	R ₂	MS (ESI)
III-L2		448.9 (M+1) ⁺
III-L3		450.0 (M+1) ⁺
		
中間體編號	R ₂	MS (ESI)
III-L4		463.1 (M+1) ⁺

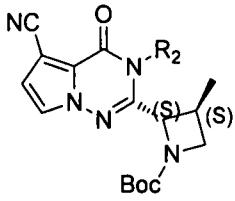
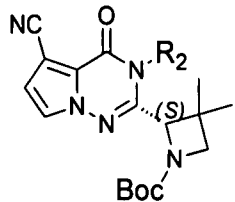
中間體 III-M1：(S)-2-(5-氰基-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



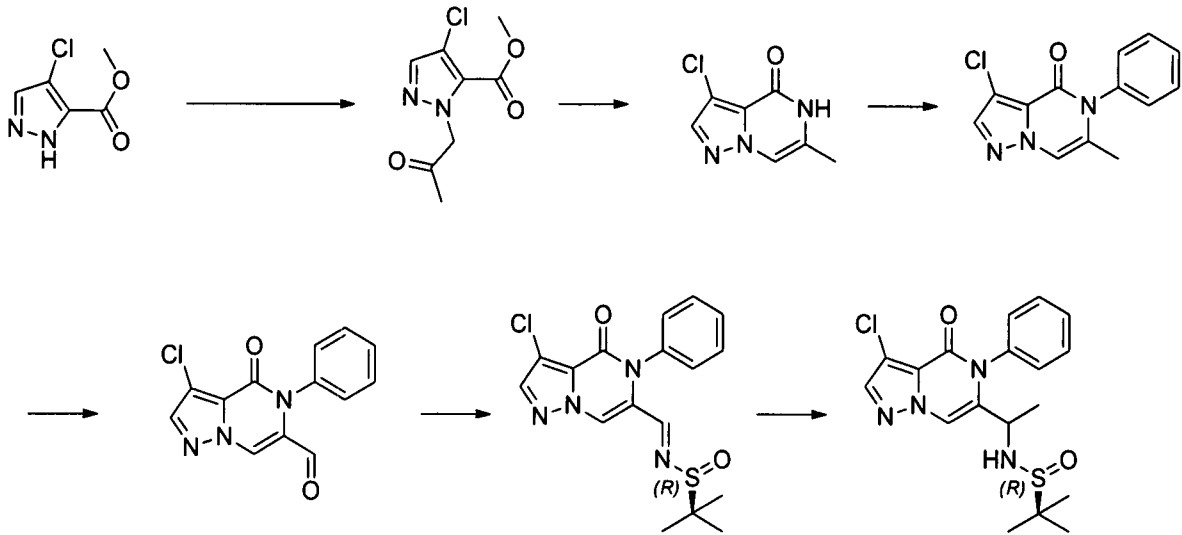
中間體 III-M1

將中間體 III-E1(178 毫克，0.4 毫莫耳)溶解在 8 毫升 DMF 中，N₂ 保護條件下加入氰化鋅(234 毫克，2 毫莫耳)和四三苯基磷鈀(184 毫克，0.16 毫莫耳)。混合液在微波條件下 140 度反應 4 小時。反應液蒸乾後藉由快速柱層析分離純化得到固體標題化合物(140 毫克)。收率：90%。MS(ESI)：計算值 C₂₁H₂₁N₅O₃ 391.42，m/z 實測值 336.1 (M-56+1)⁺。

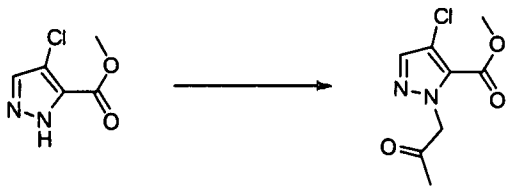
以下中間體是按照中間體 III-M1 的操作方法，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到：

		
中間體編號	R ₂	MS (ESI)
III-M2		306.1(M-100+1) ⁺
		
中間體編號	R ₂	MS (ESI)
III-M3		420.1 (M-100+1) ⁺

中間體 III-N1：(R)-N-(1-(3-氯-4-氧代-5-苯基-4,5-二氫吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

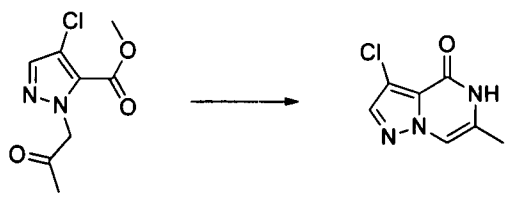


步驟 1：4-氯-1-(2-氧代丙基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯



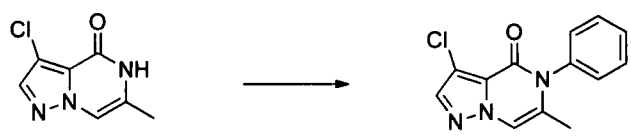
將 4-氯-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯(4.8 克，30 毫莫耳)、1-羥基丙烷-2-酮(2.22 克，30 毫莫耳)和三苯基膦(7.86 克，30 毫莫耳)溶解在 50 毫升四氫呋喃中，氮氣保護條件下，在零度下，向其中緩慢滴加偶氮二甲酸二異丙酯(6.06 克，30 毫莫耳)溶解在 10 毫升四氫呋喃中的溶液。混合物在室溫反應 3 小時後，蒸乾有機溶劑，所得殘留物藉由快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(1.2 克)。收率：18%。MS (ESI)：計算值 $C_8H_9ClN_2O_3$ 216.03， m/z 實測值 217.0 ($M+1$)⁺。

步驟 2：3-氯-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啞-4(5*H*)-酮



將 4-氯-1-(2-氧代丙基)-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯(1.2 克，5.5 毫莫耳)和醋酸鉍(4.28 克，55 毫莫耳)溶解在 20 毫升醋酸中，在 120 度下反應過夜，然後蒸乾有機溶劑，所得殘留物藉由快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(1.0 克)。收率 98.4%。MS (ESI)：計算值 $C_7H_6ClN_3O$ 183.02， m/z 實測值 184.2 ($M+1$)⁺。

步驟 3：3-氯-6-甲基-5-苯基吡唑并[1,5-*a*]吡啞-4(5*H*)-酮



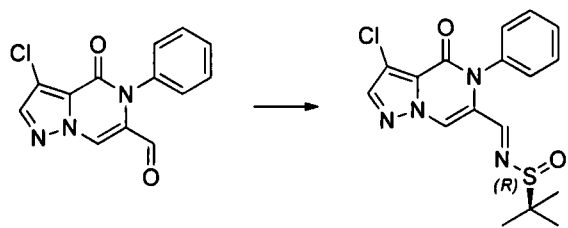
將 3-氯-6-甲基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4(5*H*)-酮(1.0 克，5.46 毫莫耳)、苯硼酸(1.33 克，10.92 毫莫耳)、無水醋酸銅(1.98 克，10.92 毫莫耳)和吡啶(1.73 克，21.86 毫莫耳)溶解在 15 毫升二氯甲烷中，加入 18 克 4Å 分子篩。混合物在 30 度，並且氧氣保護條件下，反應過夜，然後蒸乾有機溶劑，所得殘留物藉由快速柱層析分離純化得到固體標題化合物(1.1 克)。收率：77.7%。MS (ESI)：計算值 C₁₃H₁₀ClN₃O 259.05，*m/z* 實測值 260.0 (M+1)⁺。

步驟 4：3-氯-4-氧代-5-苯基-4,5-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛



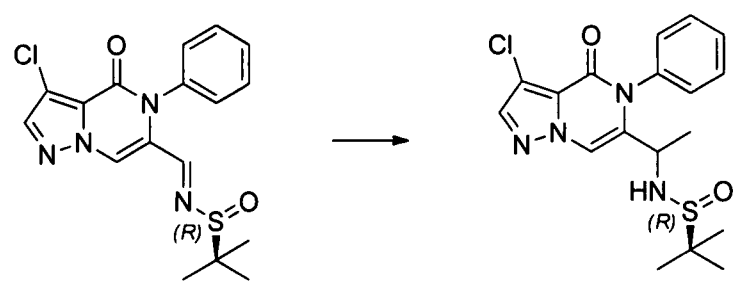
將 3-氯-6-甲基-5-苯基吡唑并[1,5-*a*]吡啶-4(5*H*)-酮(259 毫克，1 毫莫耳)和二氧化硒(222 毫克，2 毫莫耳)溶解在 20 毫升二氧六環中，混合物回流反應過夜。過濾除去生成的沉澱，濾液蒸乾，得固體標題化合物(273 毫克)，未純化，直接用於下一步反應。MS (ESI)：計算值 C₁₃H₈ClN₃O₂ 273.03，*m/z* 實測值 274.1 (M+1)⁺。

步驟 5：(R)-*N*-((3-氯-4-氧代-5-苯基-4,5-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



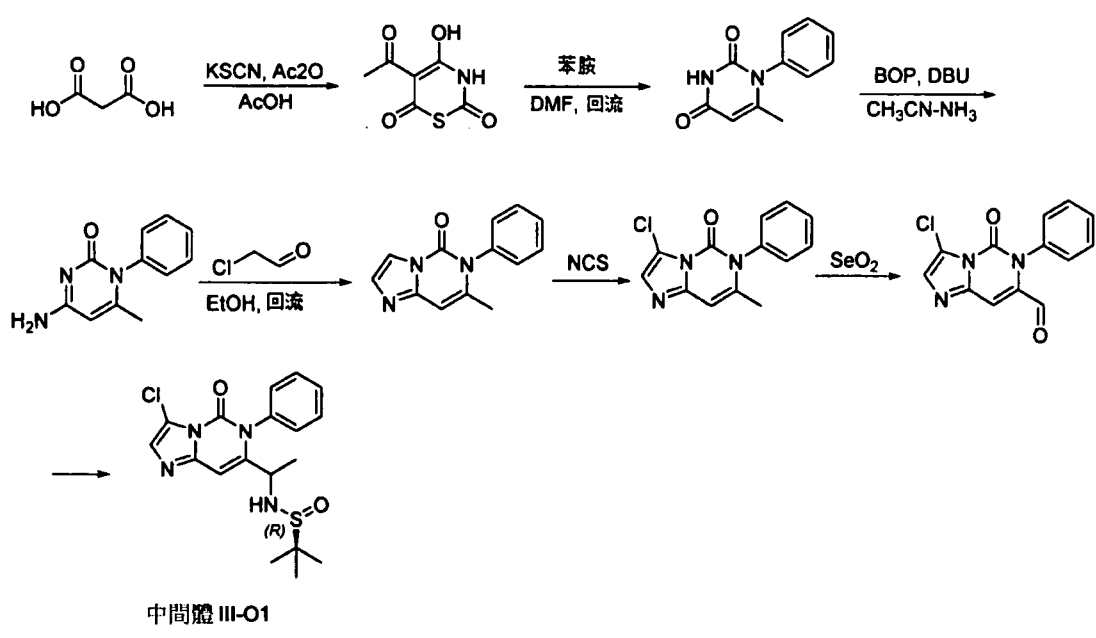
將 3-氯-4-氧代-5-苯基-4,5-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-甲醛(273 毫克，1 毫莫耳)、(*R*)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(121 毫克，1 毫莫耳)和鈦酸四乙酯(456 毫克，2 毫莫耳)溶解在 30 毫升四氫呋喃中，混合物在氮氣保護條件下，於 80 度反應過夜。混合物濃縮後藉由快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(350 毫克)。收率：93%。MS (ESI)：計算值 $C_{17}H_{17}ClN_4O_2S$ 376.08， m/z 實測值 376.9 ($M+1$)⁺。

步驟 6: (*R*)-*N*-((3-氯-4-氧代-5-苯基-4,5-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

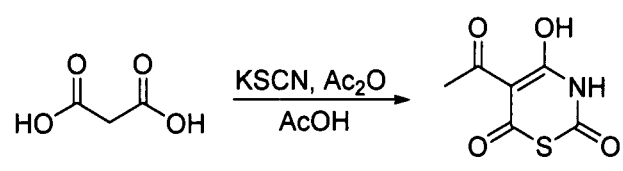


將 (*R*)-*N*-((3-氯-4-氧代-5-苯基-4,5-二氫吡唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(350 毫克，0.93 毫莫耳)溶解在 25 毫升四氫呋喃中，在氮氣保護下，零度下，向其中緩慢滴加甲基溴化鎂(3 毫莫耳每升乙醚溶液，0.34 毫升，1.02 毫莫耳)。混合物在室溫反應 2 小時後，濃縮乾，所得殘留物藉由快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(300 毫克)。收率：82.4%。MS (ESI)：計算值 $C_{18}H_{21}ClN_4O_2S$ 392.11， m/z 實測值 393.1 ($M+1$)⁺。

中間體 III-O1：(R)-N-(1-(3-氯-5-氧代-6-苯基-5,6-二氫咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺

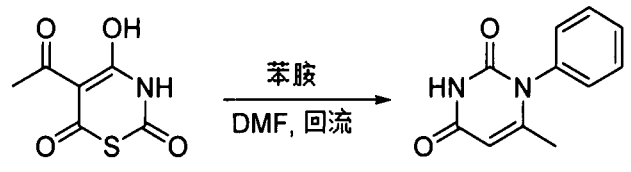


步驟 1：5-乙醯基-4-羥基-2H-1,3-噻吡-2,6(3H)-二酮



將丙二酸(20.8 克，200 毫莫耳)、KSCN (20.0 克，206 毫莫耳) Ac₂O(20.0 毫升) 和 AcOH(80 毫升)的混合物室溫攪拌過夜，然後加入水(100 毫升)，用 DCM: MeOH=9:1 萃取，有機相乾燥，濃縮得到黃色固體標題化合物(2.0 克)，未進一步純化，直接用於下一步反應。 收率： 53%。

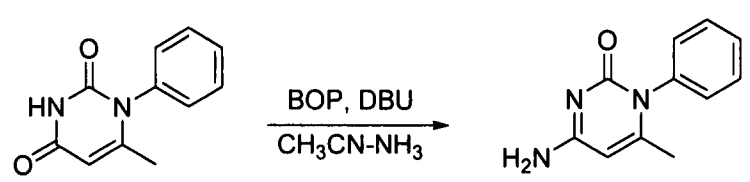
步驟 2：6-甲基-1-苯基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



室溫下， 將 5-乙醯基-4-羥基-2H-1,3-噻吡-2,6(3H)-二酮(20 克，106 毫莫耳)溶於 DMF(15 毫升) 中，加入苯胺

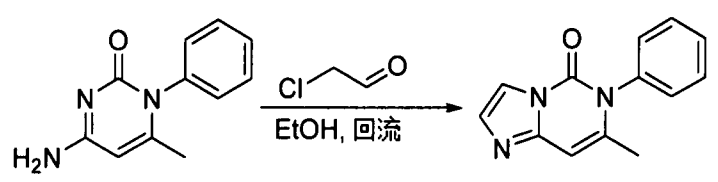
(9.2 毫升)，回流反應，直到 TLC 顯示 5-乙醯基-4-羥基-2H-1,3-噻吡-2,6(3H)-二酮消失，濃縮，殘留物用乙醇洗滌，過濾得到黃色固體標題化合物(880 毫克)。收率：40.7%。MS (ESI)：計算值 $C_{11}H_{10}N_2O_2$ 202.21， m/z 實測值 203.1 ($M+1$)⁺。

步驟 3：4-胺基-6-甲基-1-苯基嘧啶-2(1H)-酮



將 6-甲基-1-苯基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (7.29 克，36 毫莫耳)溶於乙腈(120 毫升)，通氨氣 5 分鐘，然後加入 BOP (20.7 克，46.8 毫莫耳)和 DBU(8.21 克，54 毫莫耳)，反應過夜，過濾得到白色固體標題化合物(7.24 克)。收率：100%。MS (ESI)：計算值 $C_{11}H_{11}N_3O$ 201.23， m/z 實測值 201.7 ($M+1$)⁺。

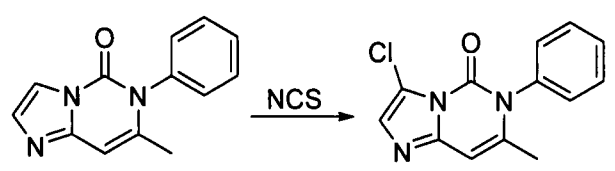
步驟 4：7-甲基-6-苯基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮



將 4-胺基-6-甲基-1-苯基嘧啶-2(1H)-酮 (7.24 克，36 毫莫耳)溶於乙醇 (100 毫升)，加入 40% 2-氯乙醛水溶液 (17.8 毫升，108 毫莫耳)，100℃ 下反應過夜，濃縮，快速柱層析純化得到白色固體標題化合物 (6.2 克)。收率：77%。MS (ESI)：計算值 $C_{13}H_{11}N_3O$ 225.25， m/z 實測值 225.9

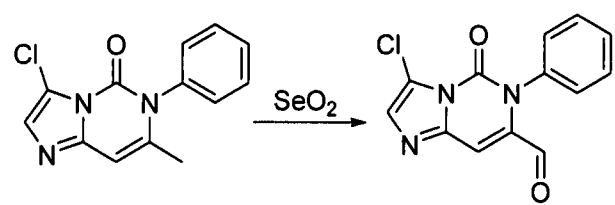
(M+1)⁺。

步驟 5：3-氯-7-甲基-6-苯基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮



將 7-甲基-6-苯基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮 (2.25 克，10 毫莫耳) 和 NCS (700 毫克，5.26 毫莫耳) 溶於 DMF (10 毫升)，室溫攪拌 3 小時，將反應液倒入水 (100 毫升) 中，乙酸乙酯萃取，有機相用飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，濃縮，殘留物用甲醇洗，得到白色固體標題化合物 (600 毫克)。收率：23%。MS (ESI)：計算值 C₁₃H₁₀ClN₃O 259.69，m/z 實測值 260.1 (M+1)⁺。

步驟 6：3-氯-5-氧代-6-苯基-5,6-二氫咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-甲醛



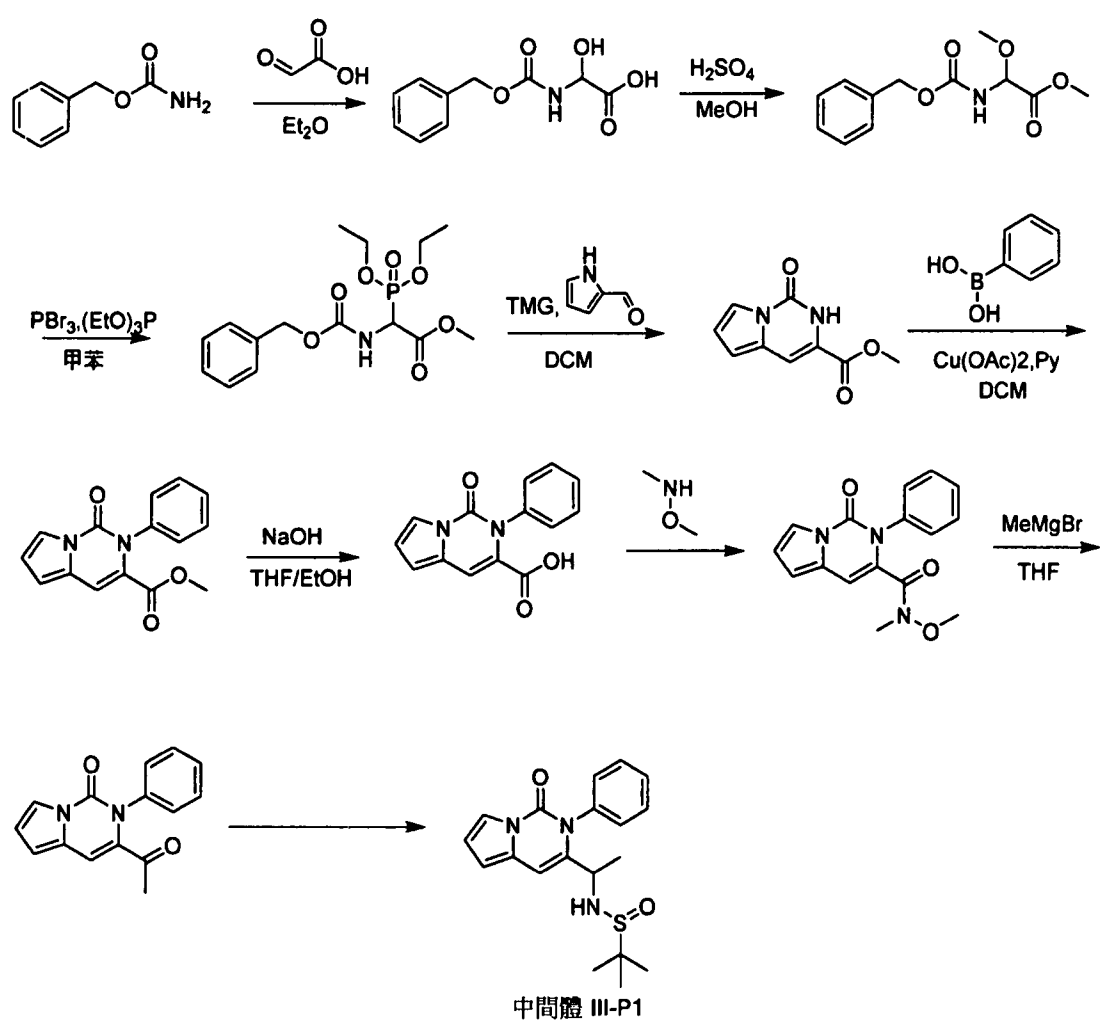
將 3-氯-7-甲基-6-苯基咪唑并[1,2-c]嘧啶-5(6H)-酮 (600 毫克，2.3 毫莫耳) 和 SeO₂ (257 毫克，2.3 毫莫耳) 溶於二氧六環 (20 毫升)，回流過夜，濃縮，經快速柱層析分離純化得到白色固體標題化合物 (250 毫克)。收率：39%。MS (ESI)：計算值 C₁₃H₈ClN₃O₂ 273.68，m/z 實測值 274.1 (M+1)⁺。

中間體 III-O1 可以按照中間體 III-N1 的操作方法，以 3-氯-5-氧代-6-苯基-5,6-二氫咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-甲醛為

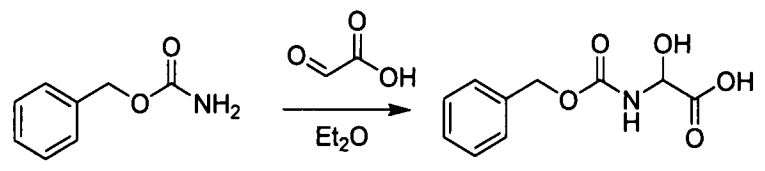
起始原料，採用相應的試劑，在適當的條件下製備得到。

MS (ESI)：計算值 C₁₈H₂₁ClN₄O₂S 392.90。

中間體 III-P1：2-甲基-N-(1-(1-氧代-2-苯基-1,2-二氫吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-基)乙基)丙烷-2-亞磺醯胺

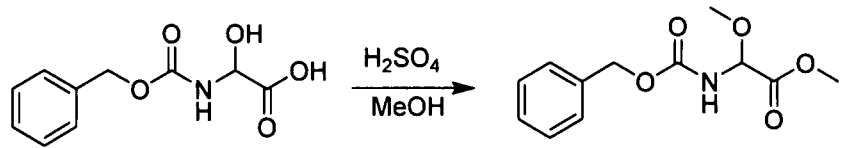


步驟 1：2-(苄氧基甲醯基胺基)-2-羥基乙酸



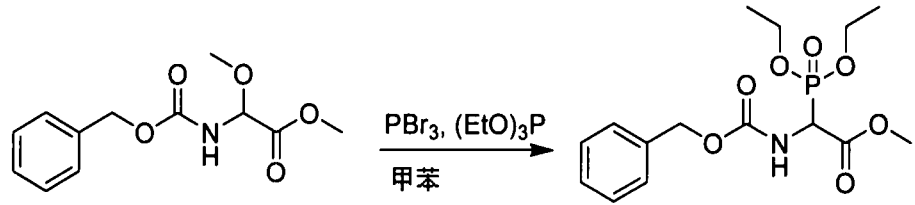
將胺基甲酸苄酯(7.55 克，50 毫莫耳)和乙醚(80 毫升)混合，加入 2-氧代乙酸一水合物(5.05 克，55 毫莫耳)，室溫攪拌過夜，真空濃縮，得到白色固體標題化合物，未進一步純化，直接用於下一步反應。

步驟 2：2-((苄氧基)甲醯基)胺基)-2-甲氧基乙酸甲酯



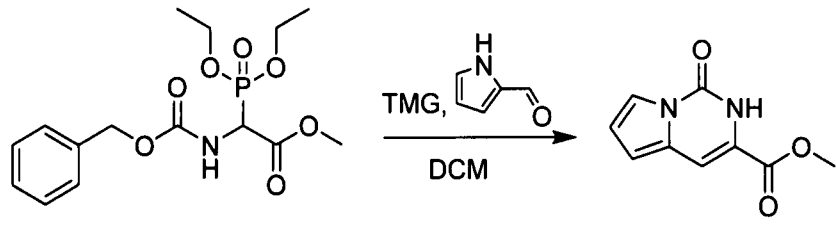
將 2-(((苄氧基)甲醯基)胺基)-2-羥基乙酸(約 11.25 克，50 毫莫耳)溶於甲醇(150 毫升)中，在 0℃ 下，逐滴加入濃硫酸(2 毫升)，室溫攪拌 90 個小時，然後倒入冰的飽和碳酸氫鈉水溶液(300 毫升)中，乙酸乙酯萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，濃縮，經柱層析分離純化得到白色固體標題化合物(12 克)。收率：95%。MS(ESI)：計算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ 253.25， m/z 實測值 275.7 ($\text{M}+23$)⁺。

步驟 3：2-((苄氧基)甲醯基)胺基)-2-(二乙氧基磷醯基)乙酸甲酯



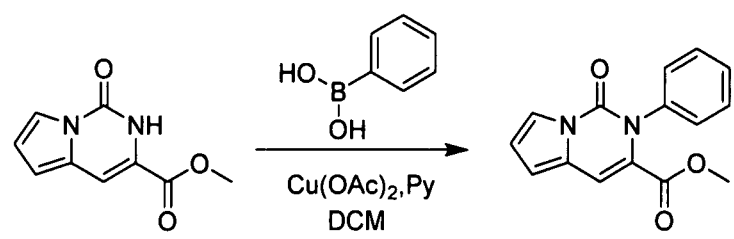
將 2-(((苄氧基)甲醯基)胺基)-2-甲氧基乙酸甲酯 (12 克，47.4 毫莫耳) 溶於甲苯(60 毫升)中，在 70℃ 下，加入三溴化磷(12.8 克，47.4 毫莫耳)，並在 70℃ 下攪拌反應 20 小時，然後逐滴加入磷酸三乙酯(7.87 克，47.4 毫莫耳)，在 70℃ 下再攪拌 2 小時，濃縮反應液，用乙酸乙酯稀釋，飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，所得殘留物用乙酸乙酯溶解，在劇烈攪拌下加入石油醚，過濾，得到白色固體標題化合物(8 克)。收率：47%。

步驟 4：1-氧代-1,2-二氫吡咯并[1,2-c]嘓啖-3-甲酸甲酯



將 2-(((苄氧基)甲醯基)胺基)-2-(二乙氧基磷醯基)乙酸甲酯 (8 克，22.3 毫莫耳) 溶於二氯甲烷(80 毫升)中，在室溫下加入 1,1,3,3-四甲基胍(2.44 克，21.2 毫莫耳)，室溫攪拌 15 分鐘，然後在 -30℃ 下逐滴加入 1H-吡咯-2-甲醛 (1.92 克，20.2 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (5 毫升) 的溶液，在 -30℃ 下繼續攪拌 45 分鐘，然後升溫至室溫，再攪拌 48 小時，濃縮，經柱層析分離純化得到白色固體標題化合物 (2 克)。收率： 51%。MS (ESI)：計算值 C₉H₈N₂O₃ 192.17，m/z 實測值 192.9 (M+1)⁺。

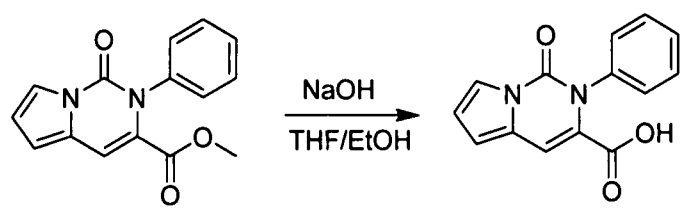
步驟 5：1-氧代-2-苯基-1,2-二氫吡咯并[1,2-c]嘓啖-3-甲酸甲酯



將 1-氧代-1,2-二氫吡咯并[1,2-c]嘓啖-3-甲酸甲酯 (576 毫克，3 毫莫耳) 溶於二氯甲烷(20 毫升)中，在室溫下加入苯硼酸(732 毫克，6 毫莫耳)、醋酸銅(II)(1.08 克，6 毫莫耳)、吡啖(1.18 克，15 毫莫耳)和 4Å 分子篩，室溫攪拌 20 小時，過濾，濃縮，經柱層析分離純化得到白色固體標題化合物 (650 毫克)。收率：81%。MS (ESI)：計算

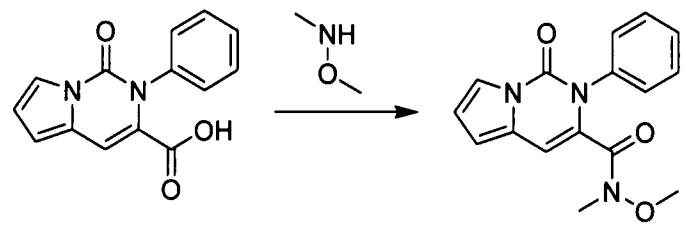
值 $C_{15}H_{12}N_2O_3$ 268.27， m/z 實測值 268.8 $(M+1)^+$ 。

步驟 6：1-氧代-2-苯基-1,2-二氫吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-甲酸



將 1-氧代-2-苯基-1,2-二氫吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-甲酸甲酯(1 克，3.73 毫莫耳)溶於乙醇(30 毫升)和四氫呋喃(30 毫升)中，在 0℃ 下加入氫氧化鈉水溶液(11.19 毫升，1 莫耳/升)，在 0℃ 下攪拌 30 分鐘，濃縮，加水 (10 毫升)稀釋，用鹽酸水溶液(1 莫耳/升)調節到 pH=6，真空濃縮得到棕色固體標題化合物，未進一步純化，直接用於下一步反應。MS (ESI)：計算值 $C_{14}H_{10}N_2O_3$ 254.25， m/z 實測值 254.7 $(M+1)^+$ 。

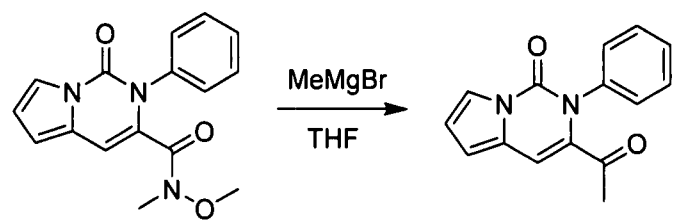
步驟 7：N-甲氧基-N-甲基-1-氧代-2-苯基-1,2-二氫吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-甲醯胺



將 1-氧代-2-苯基-1,2-二氫吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-甲酸(約 950 毫克，3.73 毫莫耳)溶於 DMF (10 毫升)中，加入 DIEA (1.44 克，11.19 毫莫耳)和 HBTU (1.70 克，4.48 毫莫耳)，室溫攪拌 5 分鐘，然後加入 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(438 毫克，4.48 毫莫耳)，室溫攪拌過夜，濃縮，經柱層析分離純化得到白色固體標題化合物(550 毫克)。收

率：50%。MS (ESI)：計算值 $C_{16}H_{15}N_3O_3$ 297.31， m/z 實測值 297.7 (M+1)⁺。

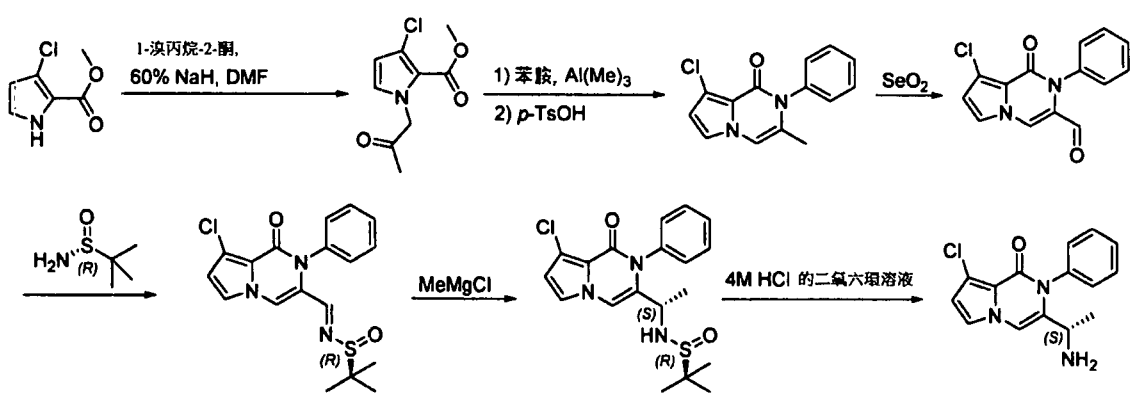
步驟 8：3-乙醯基-2-苯基吡咯并[1,2-c]嘧啶-1(2H)-酮



將 N-甲氧基-N-甲基-1-氧代-2-苯基-1,2-二氫吡咯并[1,2-c]嘧啶-3-甲醯胺(550 毫克，1.85 毫莫耳)溶於四氫呋喃(5 毫升)，氮氣保護，在 0℃ 下加入甲基溴化鎂的乙醚溶液(1.23 毫升，3 莫耳/升)，在 0℃ 下攪拌 1 小時，用飽和氯化銨水溶液淬滅，濃縮，經柱層析分離純化得到黃色固體標題化合物(220 毫克)。收率：47%。MS (ESI)：計算值 $C_{15}H_{12}N_2O_2$ 252.27， m/z 實測值 252.7 (M+1)⁺。

中間體 III-P1 可按照中間體 III-N1 的操作方法，以 3-乙醯基-2-苯基吡咯并[1,2-c]嘧啶-1(2H)-酮為起始原料，採用相應的試劑，在適當的條件下製備得到。MS (ESI)：計算值 $C_{19}H_{23}N_3O_2S$ 357.15， m/z 實測值 358.1 (M+1)⁺。

中間體 III-Q1：(S)-3-(1-胺乙基)-8-氯-2-苯基吡咯并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮

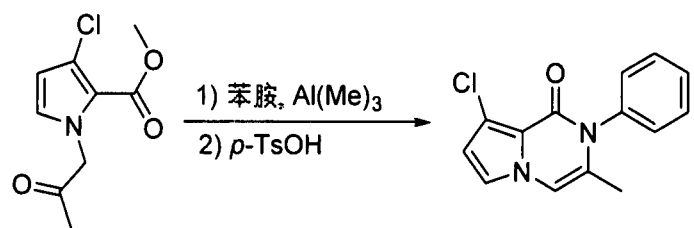


步驟 1：3-氯-1-(2-氧代丙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯



將 3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(5.85 克，36.7 毫莫耳)溶解在 70 毫升 DMF 中，在 0-5℃ 下，向其中加入 60% 氫化鈉(1.61 克，40.3 毫莫耳)，在 0-5℃ 下反應 30 分鐘，然後在 0-5℃ 下緩慢滴加 1-溴丙烷-2-酮(7.54 克，55 毫莫耳)溶於 DMF(10 毫升)的溶液，並在室溫下反應 30 分鐘。真空濃縮後，殘留物未進一步純化，直接用於下一步反應。

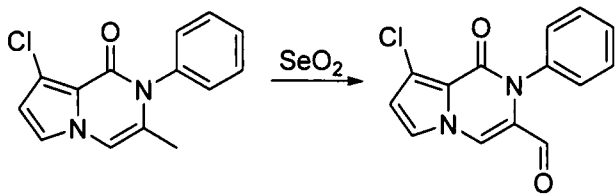
步驟 2：8-氯-3-甲基-2-苯基吡咯并[1,2-a]吡啉-1(2H)-酮



將三甲基鋁(53.4 毫升，557 毫莫耳)，在 0-10℃ 下緩慢滴加至苯胺(53.9 毫升，591 毫莫耳)的二氯甲烷(500 毫升)溶液中，混合液室溫反應 1 小時。然後將 3-氯-1-(2-氧代丙基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(50 克，232 毫莫耳)的二氯甲烷溶

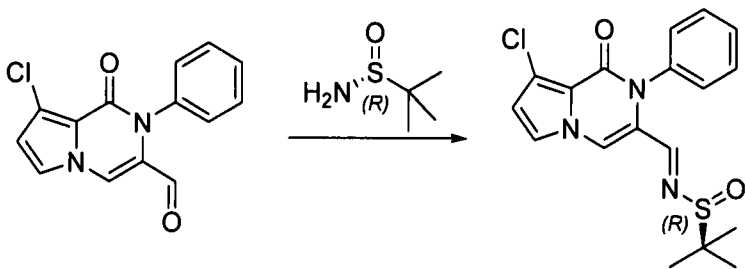
液緩慢滴加至上述溶液中，混合液回流反應 16 小時。在 0-10℃ 下用水和 1N 鹽酸緩慢淬滅反應液，分層，水層用二氯甲烷萃取，有機層合併後乾燥並濃縮。殘留物溶解在 1 升甲苯中，加入對甲苯磺酸，混合液用 Dean-Starks 分水器回流除水 20 小時。反應液濃縮乾，經快速柱層析(20%甲醇+20%乙酸乙酯+石油醚)分離純化得到所需的產物，收率 78%。

步驟 3：8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-3-
● 甲醛



將 8-氯-3-甲基-2-苯基吡咯并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮(10 克，38.7 毫莫耳)溶解在 250 毫升二氧六環中，室溫加入二
● 氧化硒(10.94 克，98.6 毫莫耳)，混合液回流 1 小時。過濾，
濃縮，經快速柱層析(100%二氯甲烷梯度至 95%二氯甲烷
/5%甲醇)分離純化得到所需的產物，收率：57%。

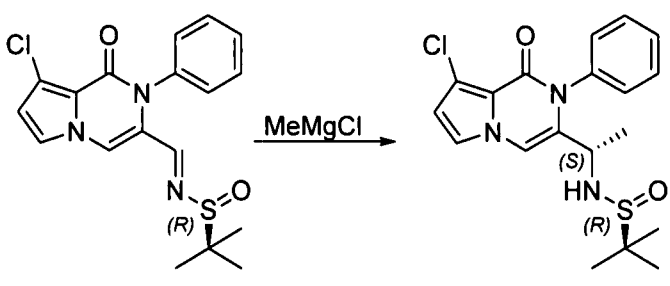
步驟 4：(R)-N-((8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氫吡咯并[1,2-a]
吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



將 8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-3-

甲醛(800 毫克，2.93 毫莫耳)溶解在 8 毫升二氧六環中，室溫加入 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5.87 毫莫耳)和(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(2.93 毫莫耳)。混合液升溫至回流反應 2 小時，冷卻至室溫。加入 500 毫升水和 500 毫升乙酸乙酯，有機相過濾，濃縮，得到所需的產物，收率：91%。

步驟 5：(R)-N-((S)-1-(8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



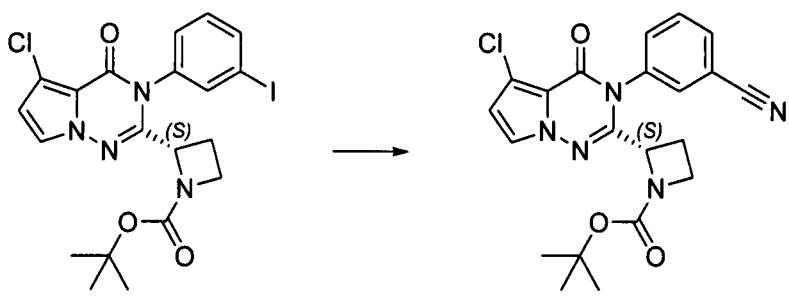
將(R,E)-N-((8-氯-1-氧代-2-苯基-1,2-二氫吡咯并[1,2-a]吡啶-3-基)亞甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(38 克，101 毫莫耳)溶解在 380 毫升二氯甲烷中，冷卻至 -78°C 後加入 2.4 當量的甲基氯化鎂，混合液室溫反應 2 小時。再冷卻到 -78°C ，加入另外的 2.9 當量的甲基氯化鎂，混合液室溫反應 1 小時，用氯化銨水溶液淬滅。有機相分離，水相用二氯甲烷萃取三次。有機相合併，濃縮，藉由矽膠層析(5%甲醇+二氯甲烷)分離純化得到非對映異構體混合物(24 克，3:1)。藉由 SFC(OJ 柱，70:30 CO_2 :EtOH + 0.1% 氨水)分離得到所需的非對映異構體(9.5 克)。

步驟 6：(S)-3-(1-胺乙基)-8-氯-2-苯基吡咯并[1,2-a]吡啶-1(2H)-酮



將 (R)-N-((S)-1-(8-氯 -1-氧代 -2-苯基 -1,2-二氫吡咯并 [1,2-a]吡 咻 -3-基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(9.5 克， 33 毫莫耳)溶解在 95 毫升二氯甲烷中，加入鹽酸的二氧六環和甲醇溶液，室溫反應 2 小時。然後用碳酸氫鈉水溶液調節 pH=7-8，有機相分離，水相用二氯甲烷萃取三次，合併有機相，減壓濃縮得到所需的產物(5.5 克， 77%)。

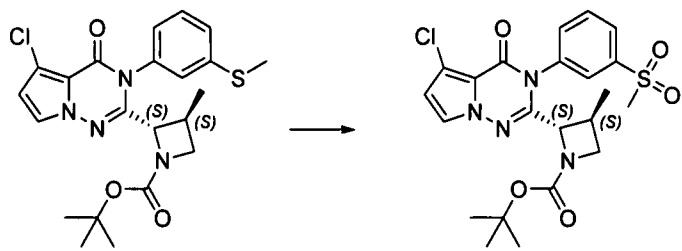
中間體 III-A10：(S)-2-(5-氯 -3-(3-氰基苯基)-4-氧代 -3,4-二氫吡咯并 [2,1-f][1,2,4]三 咻 -2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



將 (S)-2-(5-氯 -3-(3-碘 苯基)-4-氧代 -3,4-二氫吡咯并 [2,1-f][1,2,4]三 咻 -2-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(中間體 III-A7)(1.0 克， 1.9 毫莫耳)和氰化鋅(229 毫克， 1.91 毫莫耳)溶解在 9.5 毫升 DMF 中，氮氣置換，然後加入 Pd(PPh₃)₄(427 毫克， 0.369 毫莫耳)，加熱至 80 度反應 18 小時。反應液分配在乙酸乙酯和水中，有機相用水洗滌，蒸乾，殘留物藉由快速柱層析分離純化得到標題化合物

(552 毫克)。收率：68.3%。MS (ESI)：計算值 $C_{21}H_{20}ClN_5O_3$ 425.87, m/z 實測值 326.0[M-99]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.58 (m, 2H), 7.51 - 7.33 (m, 2H), 6.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 1H), 3.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

中間體 III-B5：(2S,3S)-2-(5-氯-3-(3-(甲磺醯基)苯基)-4-氧代-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

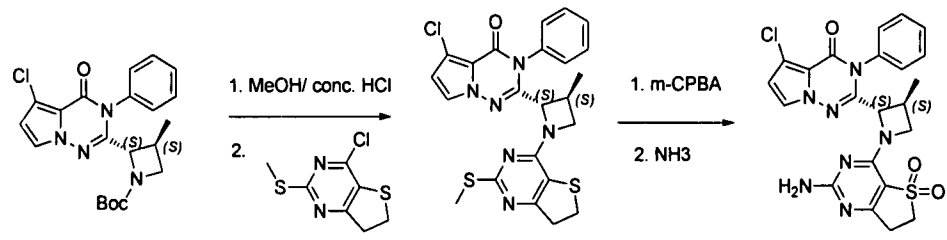


將(2S,3S)-2-(5-氯-3-(3-(甲硫基)苯基)-4-氧代-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(中間體 III-B4)(400 毫克, 0.87 毫莫耳)溶解在 4 毫升二氯甲烷中, 加入 m-CPBA(2.2 當量, 428 毫克, 1.91 毫莫耳)並攪拌 19 小時。反應液分配在二氯甲烷和飽和碳酸氫鈉溶液中。收集二氯甲烷層, 無水硫酸鈉乾燥, 蒸乾, 殘留物藉由快速柱層析分離純化得到標題化合物(396 毫克)。收率：92.6%。MS (ESI)：計算值 $C_{22}H_{25}ClN_4O_5S$ 492.98, m/z 實測值 392.9[M-99]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.44 (m, 3H), 7.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.34 - 3.99 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 7.9, 4.5 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.60 - 2.46 (m, 1H),

1.53-1.30 (m, 9H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

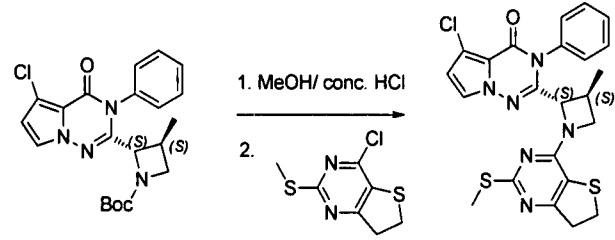
實施例 1

化合物 1：2-((2*S*,3*S*)-1-(2-胺基-5,5-二氧代-6,7-二氫噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基氮雜環丁烷-2-基)-5-氯-3-苯基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡-4(3*H*)-酮



化合物 1

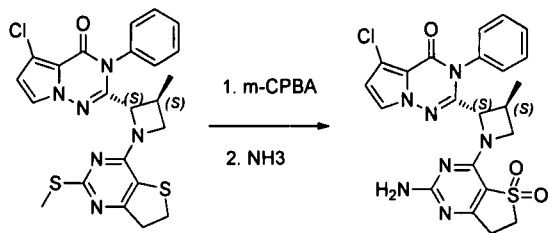
步驟 1.1：5-氯-2-((2*S*,3*S*)-3-甲基-1-(2-(甲硫基)-6,7-二氫噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-2-基)-3-苯基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡-4(3*H*)-酮



將 (2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(中間體 III-B1)(1.6 克，3.86 毫莫耳)溶於甲醇(5 毫升)中，加入濃鹽酸(5 毫升)，反應液室溫攪拌 5 分鐘。混合物濃縮乾後殘留物溶解在乙醇(20 毫升)中，然後加入 DIEA(1.9 毫升，11.58 毫莫耳)和中間體 I-1(0.844 克，3.86 毫莫耳)，混合物在 90 度攪拌 24 小時。濃縮乾後，殘留物經快速柱層析分離純化，得固體標題化合物(1.9 克)。收率：99%。MS(ESI)：計算值 C₂₃H₂₁ClN₆OS₂ 496.1，*m/z* 實測

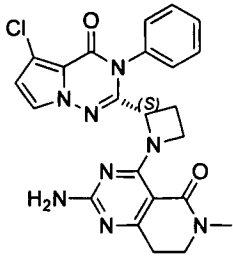
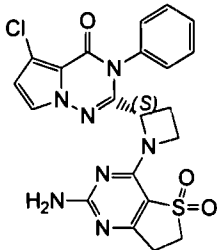
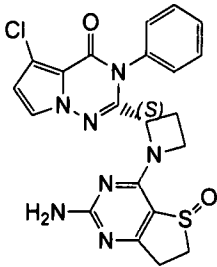
值 497.1(M+1)⁺。

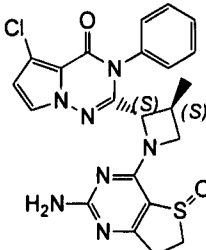
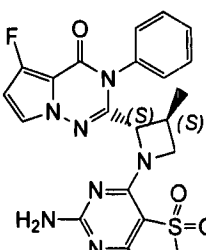
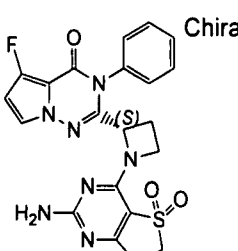
步驟 1.2：2-((2*S*,3*S*)-1-(2-胺基-5,5-二氧代-6,7-二氫噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)-3-甲基氮雜環丁烷-2-基)-5-氯-3-苯基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-4(3*H*)-酮

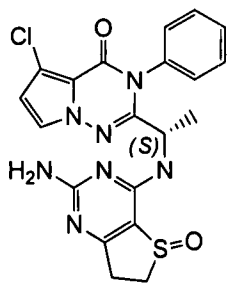
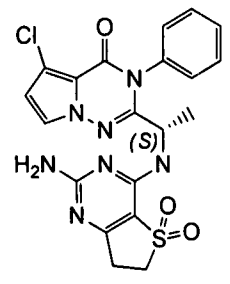
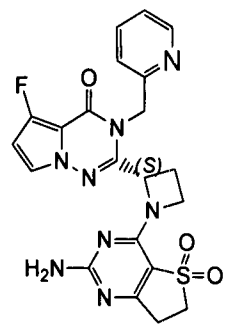


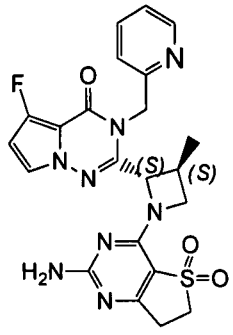
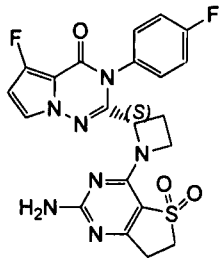
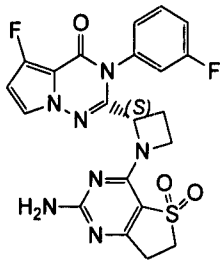
將 5-氯-2-((2*S*,3*S*)-3-甲基-1-(2-(甲硫基)-6,7-二氫噻吩并[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-2-基)-3-苯基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-4(3*H*)-酮(1.9 克，3.82 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(30 毫升)中，加入 *m*-CPBA(77%，3.4 克，15.29 毫莫耳)，反應液室溫攪拌 1 小時，然後通入氨氣 7 分鐘，反應混合物繼續在室溫下攪拌過夜。混合物倒入水中，用二氯甲烷萃取，有機相依次用飽和 NaHCO₃ 溶液、Na₂SO₃ 溶液和水洗滌，濃縮乾後，殘留物經快速柱層析分離純化，得固體標題化合物(1.2 克)。收率：65%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73-7.65 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.77 (brs, 1H), 4.46 (brs, 1H), 3.59 (brs, 1H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.66 (brs, 1H), 0.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI)：計算值 C₂₂H₂₀ClN₇O₃S 497.1，*m/z* 實測值 498.3(M+1)⁺。

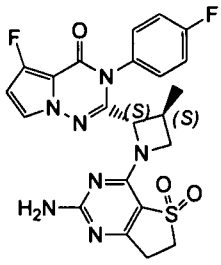
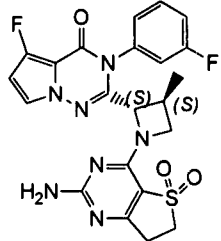
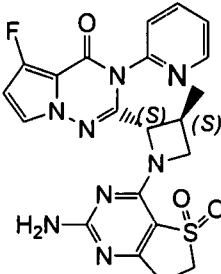
以下化合物是按照**化合物 1**的操作方法，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到：

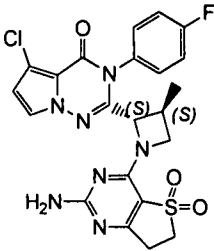
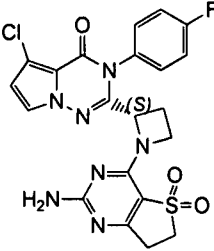
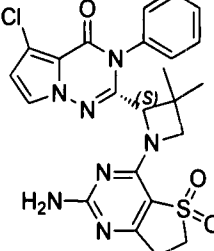
化合物 編號	結構式	MS (M+1) ⁺	NMR
3		477.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.69-7.44 (m, 4H), 7.07 (brs, 2H), 6.42 (d, <i>J</i> = 2.8, 1H), 5.61 (brs, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.22 (brs, 1H), 3.92 (brs, 1H), 3.09 (brs, 2H), 2.91-2.77(m, 4H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 2H).
21		484.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.65-7.49 (m, 4H), 7.37 (brs, 1H), 7.30 (brs, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.09 (brs, 1H), 4.36 (brs, 1H), 4.12 (brs, 1H), 3.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.20-2.97 (m, 2H), 2.45 (brs, 1H), 2.33 (brs, 1H).
22		468.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.65-7.50 (m, 4H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 5.15-4.97 (m, 1H), 4.46-4.05 (m, 2H), 3.60-3.43 (m, 1H), 3.33 (brs, 1H), 3.16-2.94(m, 2H), 2.60-2.48 (m, 1H), 2.45-2.23 (m, 1H).

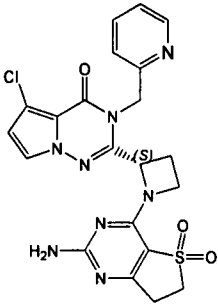
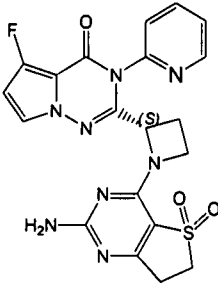
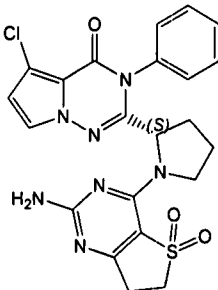
23		482.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78-7.49 (m, 4H), 7.45-7.29 (m, 2H), 6.50 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.65 (brs, 1H), 4.50(br, 1H), 3.68 (brs, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.27 (brs, 1H), 3.14-2.96 (m, 2H), 2.78 (brs, 1H), 0.81 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1.5H), 0.71 (brs, 1.5H).
41		482.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.56-7.55 (m, 3H), 7.34 (brs, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 3.2Hz,1H),4.79-4.39(m, 2H),4.01-3.48 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.19-2.95 (m, 2H), 2.63 (brs, 1H), 0.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
45		468.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63-7.54 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.30 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.21-5.00 (m, 1H), 4.48-4.29 (m, 1H), 4.17-3.91 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 2H), 2.51-2.28 (m, 2H).

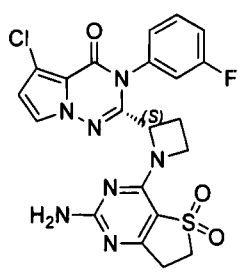
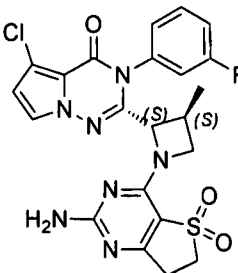
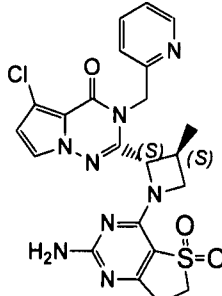
47		456.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.60-7.20 (m, 6H), 6.61 (brs, 1H), 5.31-5.17 (m, 1H), 3.70-3.41 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 2H), 1.47 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
48		472.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.54-7.44 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.58 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.25 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
49		483.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.29 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.83-5.34 (m, 3H), 4.46-4.38 (m, 2H), 3.41 (brs, 2H), 3.18-2.99 (m, 2H), 2.45 (brs, 2H).

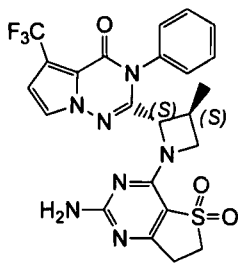
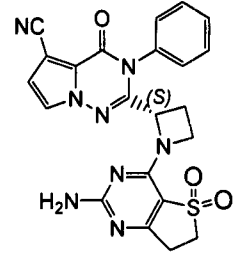
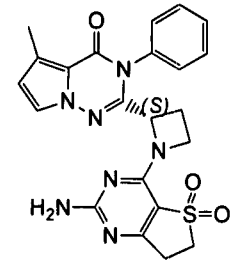
50		497.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.72 (brs, 1H), 5.47 (brs, 1H), 5.07 (brs, 1H), 4.63 (brs, 1H), 3.92 (brs, 1H), 3.42 (brs, 2H), 3.19-3.00 (m, 2H), 2.95 (brs, 1H), 0.97-0.90 (brs, 3H), .
51		485.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66-7.62 (m, 1H), 7.36-7.23 (m, 4H), 6.29 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.32 - 5.02 (m, 1H), 4.42-4.26 (m, 1H), 4.22-3.91 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.15-2.98 (m, 2H), 2.53-2.25 (m, 2H).
52		485.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.62-7.52 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.29 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.26-4.92 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.54-2.29 (m, 2H).

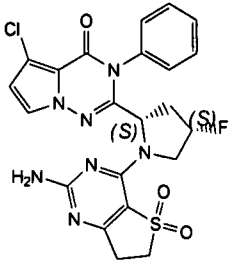
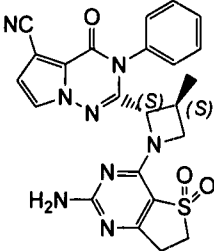
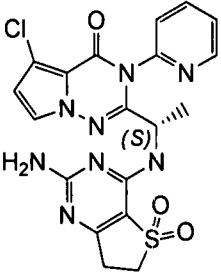
53		500.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.72-7.68 (m, 1H), 7.41-7.16 (m, 4H), 6.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.64-4.37 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.68 (brs, 1H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
54		500.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63-7.56 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.82-4.67 (m, 1H), 4.57-4.38 (m, 1H), 3.72-3.37 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.17-2.97 (m, 2H), 2.71 (brs, 1H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
55		483.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (brs, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 1H), 7.29 (brs, 1H), 6.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.69-4.41 (m, 2H), 3.96-3.53 (m, 1H), 3.40 (brs, 2H), 3.21-2.98 (m, 2H), 2.82 (brs, 1H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

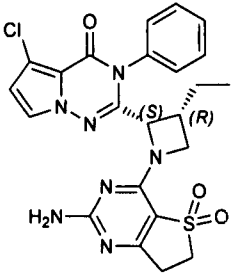
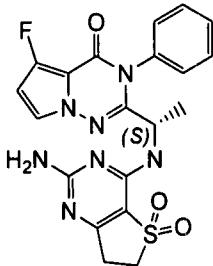
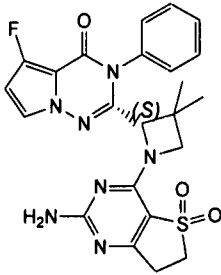
56		516.4	¹ H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.86-7.49 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.02 (brs, 2H), 6.63 (brs, 1H), 4.71 (brs, 0.5H), 4.35 (brs, 1.5H), 3.71 (brs, 0.5H), 3.41(brs, 2.5H), 3.12-2.67(m, 3H), 0.78 (brs, 3H).
57		502.4	¹ H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.89-7.73 (m, 1H), 7.60-7.35 (m, 4H), 7.00 (brs, 2H), 6.64 (brs, 1H), 4.91 (brs, 1H), 4.15 (brs, 2H), 3.41 (brs, 2H), 3.14-2.81 (m, 2H), 2.53 (brs, 1H), 2.21 (brs, 1H).
58		512.2	¹ H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.80-7.77 (m, 2H), 7.63-7.45 (m, 4H), 7.04 (s, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 3.2, 1H), 4.60 (brs, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.74 (s, 3H).

60		499.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (brs, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 6.49-6.48 (m, 1H), 5.57-5.53 (m, 3H), 4.44 (brs, 2H), 3.40 (brs, 2H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.45 (brs, 2H).
68		469.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.65 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.33 (brs, 1H), 6.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.95 (brs, 1H), 4.46-4.30 (m, 1H), 4.19 (brs, 1H), 3.40 (brs, 2H), 3.18-2.97 (m, 2H), 2.63-2.31 (m, 2H).
76		498.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.93-7.86 (m, 1H), 7.60-7.47 (m, 5H), 6.78 (brs, 1H), 6.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.60-4.75 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H).

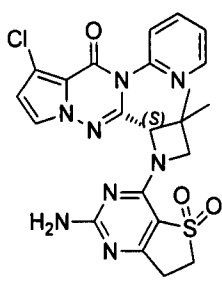
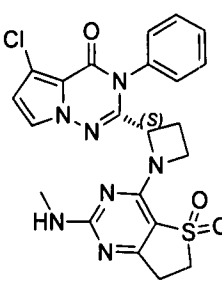
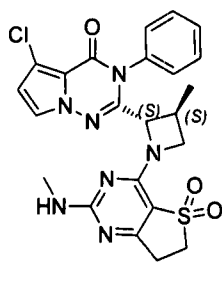
78		502.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.62-7.30 (m, 4H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2.8, 1H), 5.15 (brs, 1H), 4.37 (brs, 1H), 4.13 (brs, 1H), 3.42 (brs, 2H), 3.19-3.07(m, 2H), 2.47 (brs, 2H).
79		516.1	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66-7.32 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 2.8, 1H), 4.81 (brs, 1H), 4.49 (brs, 1H), 3.63 (brs, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.73 (brs, 1H), 0.88 - 0.85 (m, 3H).
87		478.1	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51-8.45 (m, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (brs, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 5.75-5.71(m, 1H), 5.48 (brs, 1H), 5.10 (brs, 1H), 4.64 (brs, 1H), 3.93 (brs,1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.97(brs, 1 H), 0.96(brs, 3H).

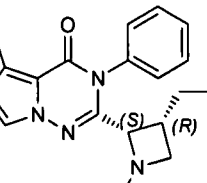
88		513.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.72-7.69(m, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.44-7.38(m, 2H), 6.83 (brs, 1H), 4.48 (brs, 2H), 3.59 (brs, 1H), 3.42 (brs, 2H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.69(brs, 1H), 0.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
89		475.2	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.74-7.43 (m, 5H), 7.34 (brs, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.19(brs, 1H), 4.46-3.90 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 2H), 2.51 (brs, 1H), 2.39 (brs, 1H).
91		464.4	¹ H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.62-7.32 (m, 6H), 6.97 (s, 2H), 6.35 (brs, 1H), 4.75(brs, 1H), 4.25-3.91 (m, 2H), 3.40 (brs, 2H), 3.12-2.81 (m, 2H), 2.37 (s,3H),2.21(brs,1H),2.05-1.91(m, 1H).

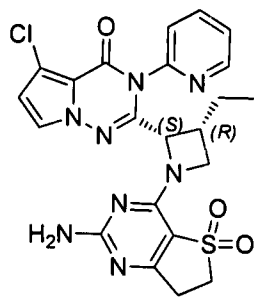
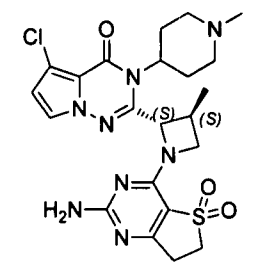
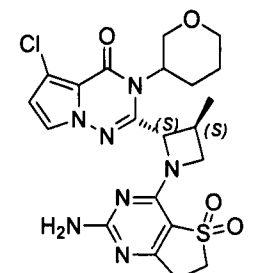
95		516.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.86 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.64-7.48 (m, 5H), 6.95(brs, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.45 - 5.42 (m, 0.5H), 5.31 - 5.29 (m, 0.5H), 4.79 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H).
96		489.2	¹ H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99-7.38(m, 6H), 7.13 (brs, 1H), 7.02 (brs, 2H), 4.80(brs, 0.5H), 4.43-4.28(m, 1.5 H), 4.73 (brs, 0.5H), 3.42 (brs, 2.5H), 3.12-2.66 (m, 3H), 0.82-0.56 (m, 3H).
107		473.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (brs, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.31 (brs, 1H), 6.60 (brs, 1H), 5.43(brs, 1H), 3.55-3.37(m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 3H).

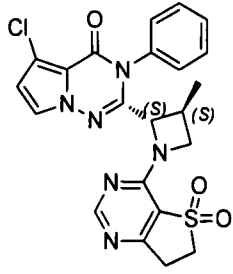
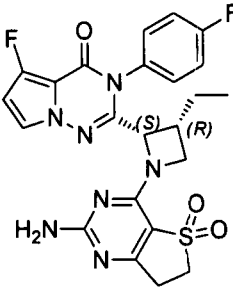
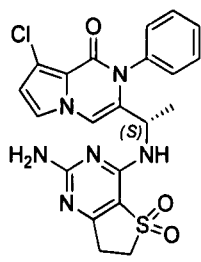
108		512.1	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82-7.70(m, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.50-7.25 (m, 2H), 6.55 (brs, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.05 (brs, 1H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.20-2.94 (m, 2H), 2.51(brs, 1H), 1.86-1.49 (m, 2H), 0.87 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H).
109		456.1	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.60-7.04 (m, 6H), 6.38 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.25 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.53-3.36 (m, 2H), 3.18-3.00 (m, 2H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
114		496.1	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.90-7.56 (m, 4H), 7.38-7.22 (m, 2H), 6.35-6.30 (m, 1H), 5.23 (s, 0.5H), 4.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 0.5H), 4.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.5H), 3.94 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 0.5H), 3.64 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 0.5H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 3H), 0.84 - 0.82 (m, 3H).

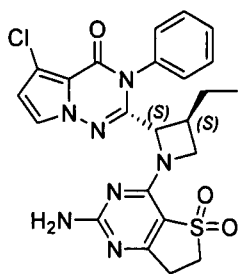
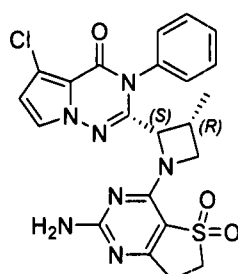
118		503.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (brs, 0.5H), 7.89-7.87(m, 0.5H), 7.80-7.77 (m, 0.5H), 7.74 (brs, 0.5H), 7.69-7.56 (m, 3.5H), 7.55-7.53 (m, 0.5H), 7.50-7.35 (m, 2H), 6.99 (brs, 0.5H), 6.95 (brs, 0.5H), 5.29 (s, 0.5H), 4.85 (s, 0.5H), 4.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.5H), 4.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.5H), 3.95 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 0.5H), 3.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.5 H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.16-3.03 (m, 2H), 1.26(s,1.5H), 1.20 (s, 1.5H), 0.86 (s, 1.5H), 0.83 (s, 1.5H).
124		502.2	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.76-7.57(m, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 6.55-6.53 (m, 1H), 5.43-5.14 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.33-4.04 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.21-3.04 (m, 2H), 2.49-2.25 (m, 2H).

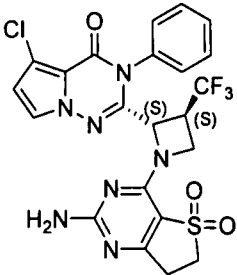
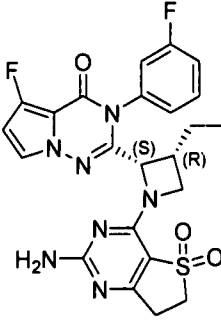
136		513.4	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.72 (brs, 0.5H), 8.66 (brs, 0.5H), 8.12 (brs, 0.5H), 8.02 (brs, 0.5H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.33 (m, 2H), 6.57 (brs, 0.5H), 6.53 (brs, 0.5H), 4.55 (s, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.5H), 4.01 (brs, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.5H), 3.56-3.33 (m, 2H), 3.18-2.95 (m, 2H), 1.38 (s, 1.5H), 1.32 (s, 1.5H), 1.09 (s, 1.5H), 0.95 (s, 1.5H).
153		498.2	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.58-7.54 (m, 4H), 7.37 (brs, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.10 (brs, 1H), 4.37 (brs, 1H), 4.15 (brs, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.09 (brs, 2H), 2.86 (brs, 3H), 2.47-2.38 (m, 2H).
154		512.3	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70-7.49 (m, 4H), 7.35-7.33 (m, 2H), 6.47 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.47 (brs, 1H), 3.63(brs, 1H), 3.39 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.09 (brs, 2H), 2.88 (brs, 3H), 2.69 (brs, 2H), 0.78 (brs, 3H).

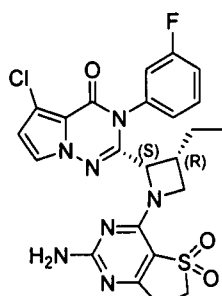
161 	496.1	¹H NMR(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.87-7.44 (m, 4H), 7.42-7.15 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.58-5.45 (brs, 0.3H), 5.05 (d, J = 7.5 Hz, 0.7H), 4.51 (brs, 0.3H), 4.43-4.32 (m, 0.7H), 4.05 (brs, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 2H), 2.52 (brs, 1H), 1.79-1.55 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
165 	475.9	¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 6.12 - 5.53 (brs, 1H), 4.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.63 (brs, 1H), 3.22 - 2.06 (m, 4H), 2.00 - 1.82 (m, 2H), 1.67 1.25 (m, 5H), 0.13 - 1.11 (m, 8H).

169		513.4	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (brs, 0.6H), 8.53 (brs, 0.4H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.74-7.63 (m, 0.4H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 0.6H), 7.32 (brs, 0.6H), 7.20 (brs, 0.4H), 6.48 (brs, 0.6H), 6.44 (brs, 0.4H), 5.20-5.00 (m, 2.6H), 4.83 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 0.4H), 4.48 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 0.6H), 4.21 (brs, 0.6H), 4.08 (brs, 0.4H), 3.95 (brs, 0.4H), 3.53-3.07 (m, 4H), 3.00 (brs, 0.4H), 2.76 (brs, 0.4H), 2.63 (brs, 0.6H), 2.32 (brs, 0.4H), 1.91 (brs, 0.6H), 1.78 (brs, 0.6H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
174		518.9	¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.21 - 6.92 (m, 1H), 6.51 - 6.28 (m, 1H), 5.60 - 4.09 (m, 5H), 4.04 - 2.54 (m, 11H), 2.30 (s, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 3H).
182		505.8	¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.17 (broad, 1H), 6.50 - 6.38 (broad, 1H), 5.66 - 3.75 (m, 8H), 3.75 - 2.81 (m, 9H), 1.93 - 1.76 (broad, 2H), 1.54 - 1.36 (broad, 3H).

195		483.0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.78 - 8.42 (two broad, 1H), 7.82 - 7.46 (m, 4H), 7.24 - 6.99 (m, 2H), 6.61 - 6.36 (broad, 1H), 5.11 - 4.37 (m, 2H), 4.09 - 3.12 (m, 5H), 2.91 - 2.30 (m, 1H), 1.02 - 0.70 (m, 3H).
196		514.1	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80-7.72 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 4H), 6.32 (brs, 1H), 5.46 (brs, 0.2H), 5.07 (d, J = 8.0 Hz, 0.6H), 4.50 (brs, 0.6H), 4.39 (brs, 0.5H), 4.05 (brs, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.56 (brs, 1H), 1.74-1.57 (m, 2H), 0.85 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
209		470.9	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.52 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 4H), 7.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.09 - 4.91 (m, 3H), 3.54 - 3.35 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

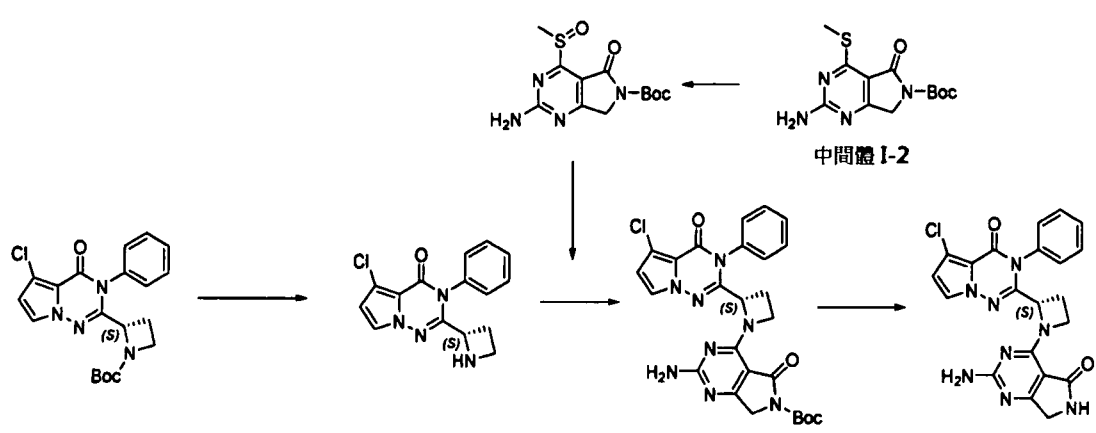
210		512.2	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80-7.72 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 4H), 6.32 (brs, 1H), 5.46 (brs, 0.2H), 5.07 (d, J = 8.0 Hz, 0.6H), 4.50 (brs, 0.6H), 4.39 (brs, 0.5H), 4.05 (brs, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.56 (brs, 1H), 1.74-1.57 (m, 2H), 0.88-0.81 (t, J = 8.0 Hz, 3H).
215		498.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.80 (d, J = 2.8 Hz, 0.8H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.67 (brs, 0.2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.35-7.33 (m, 1H), 6.98 (brs, 2H), 6.66 (d, J = 2.8 Hz, 0.8H), 6.60 (brs, 0.2H), 5.33 (d, J = 8.4 Hz, 0.2H), 4.84 (d, J = 8.4 Hz, 0.8H), 4.26 (t, J = 8.4 Hz, 0.8H), 4.08-4.07 (m, 0.2H), 3.71-3.64(m, 1H), 3.42 (t, J = 7.2 Hz, 1.7 H), 3.14(d, J=4.8Hz, 0.5H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 2.6H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 0.5H).

218		552.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.75 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.54-6.53 (m, 1H), 5.22 (brs, 1H), 4.63 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.21 (brs, 1H), 3.71 (brs, 1H), 3.45 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.20-3.07 (m, 2H).
221		514.4	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66-7.51 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.34-6.30 (m, 1H), 5.54-5.46 (m, 0.3H), 5.10-5.03 (m, 0.7H), 4.42 - 4.38 (m, 0.7H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.90(br, 0.3H), 3.47-3.39(m, 2H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.56 (br, 1H), 1.83-1.54 (m, 2H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

223		530.1	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.70-7.57 (m, 2H), 7.47 (s, 0.7H), 7.33 (brs, 1.3H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 6.53 (brs, 1H), 5.54-5.46 (m, 0.3H), 5.10-5.03 (m, 0.7H), 4.39 (brs, 0.7H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.89 (brs, 0.3H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.17-2.95 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
-----	---	-------	---

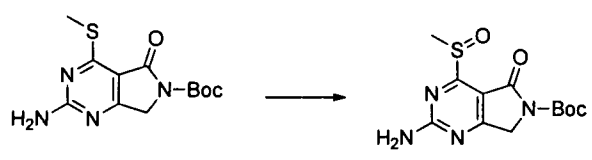
實施例 2

化合物 16：(S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-5-酮



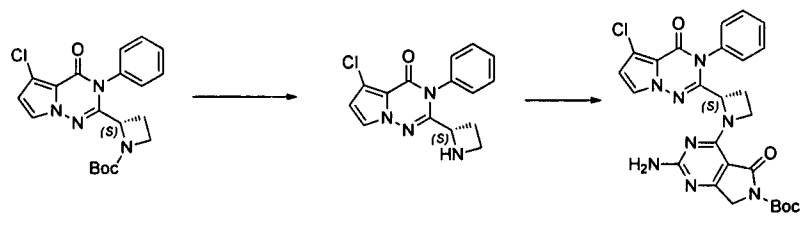
化合物 16

步驟 2.1：(S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-5-氧代-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-6(7*H*)-甲酸第三丁酯



中間體 I-2

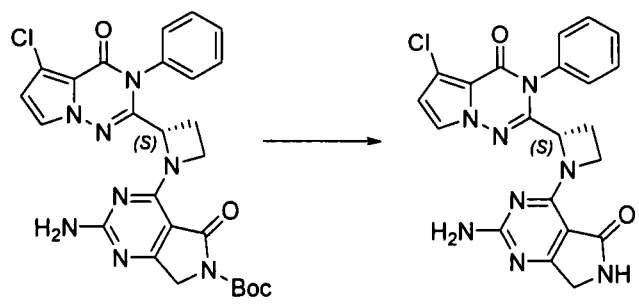
向中間體 I-2(240 毫克，0.81 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升)的溶液中，加入 *m*-CPBA(77%，237 毫克，1 毫莫耳)，反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後直接用於下一步反應。



中間體 III-A1

向中間體 III-A1(357 毫克，0.89 毫莫耳)溶於 MeOH(4 毫升)的溶液中，加入濃鹽酸(2 毫升)。反應混合物在室溫下攪拌 0.5 小時，然後濃縮乾。將殘留物溶解在 EtOH(5 毫升)中，依次加入 DIEA(313 毫克，2.43 毫莫耳)和上述中間體 I-2 的反應混合物。該混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後加入 Na₂S₂O₃ 水溶液。濃縮乾後，經快速柱層析分離純化，得固體標題化合物(330 毫克)。收率：74%。MS(ESI)：計算值 C₂₆H₂₅ClN₈O₄ 548.17，*m/z* 實測值 549.2(M+1)⁺。

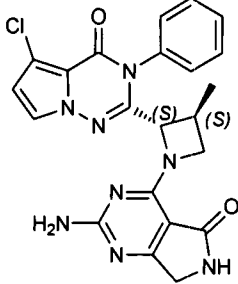
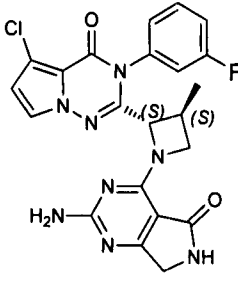
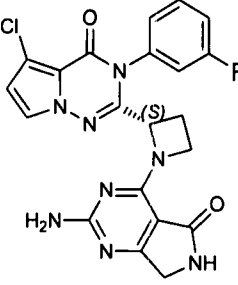
步驟 2.2：(S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-5-酮

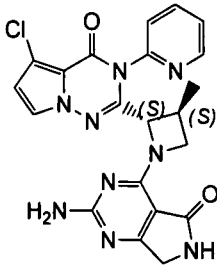
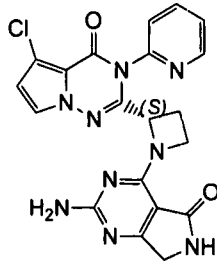
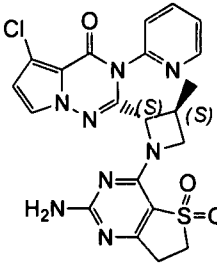


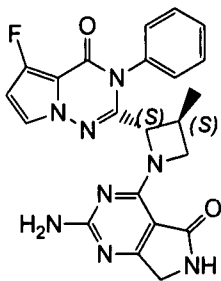
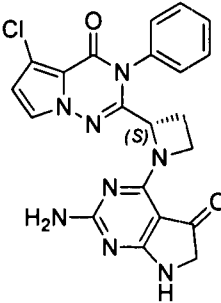
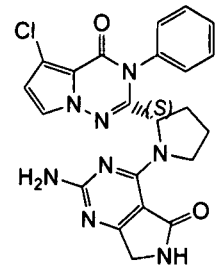
化合物 16

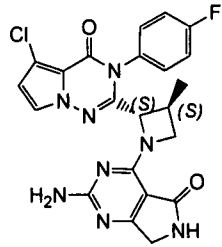
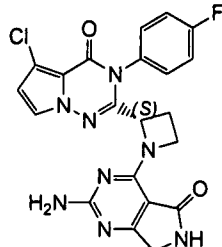
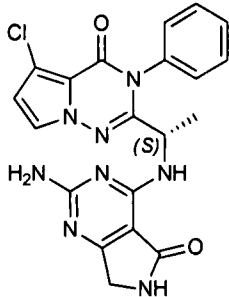
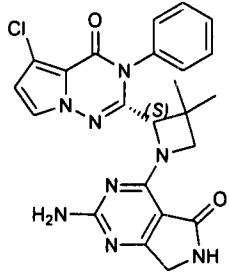
將 (S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[1,2-f][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸第三丁酯(330 毫克, 0.6 毫莫耳)的 TFA(4 毫升)溶液在室溫下攪拌 0.5 小時。混合物濃縮乾後, 所得殘留物用 EtOAc 溶解, 再用 NaHCO₃ 水溶液中和至 pH=7, 然後濃縮乾, 經快速柱層析分離純化, 得固體標題化合物(230 毫克)。收率: 85%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.35-7.24 (m, 2H), 6.47 (brs, 1H), 5.43 (brs, 1H), 4.24-4.12 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.97 (brs, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H). MS(ESI): 計算值 C₂₁H₁₇ClN₈O₂ 448.87, *m/z* 實測值 449.0(M+1)⁺。

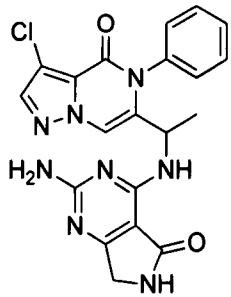
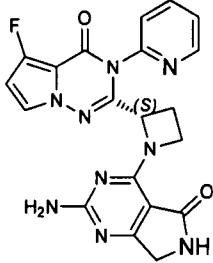
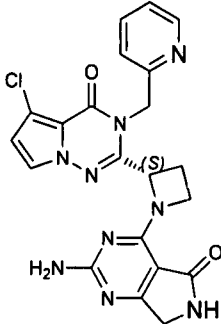
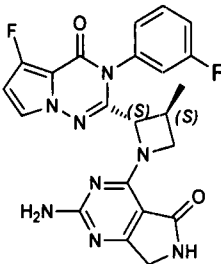
以下化合物是按照**化合物 16**的操作方法, 採用相應的試劑和中間體, 在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到:

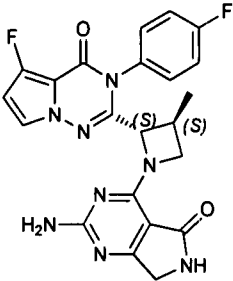
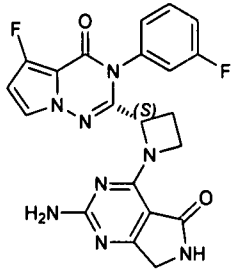
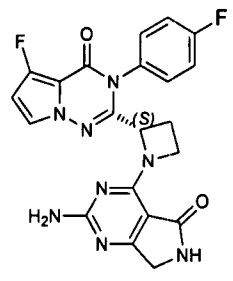
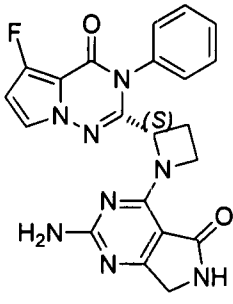
化合物 編號	結構式	MS (M+1) ⁺	NMR
17		463.1	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.77 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.66-7.49 (m, 3H), 7.39-7.33(m, 1H), 7.25 (brs, 1H), 6.46(brs, 1H), 5.16 (brs, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 4.08 (brs, 2H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.62-2.47 (m, 1H), 0.63 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
35		481.0	¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.73-7.43(m, 2H), 7.23-7.18(m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.04-6.91 (m, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.60-5.33 (m, 1H), 5.27-5.18 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.41-4.24 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.42 (brs, 1H), 0.83-0.73 (m, 3H).
36		467.0	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.64-7.47(m, 2H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.43 (brs, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.00(brs, 1H), 2.39 (brs, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H).

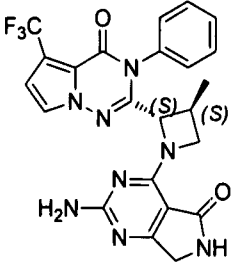
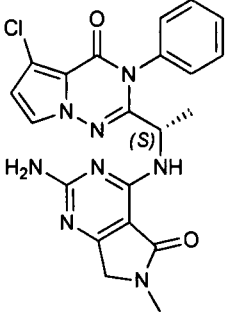
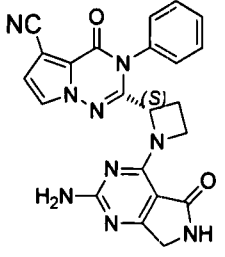
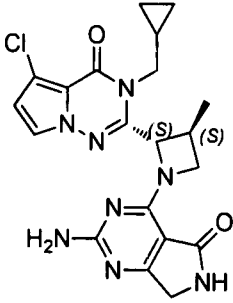
37		464	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (dd, J = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.37 (brs, 1H), 6.49 (brs, 1H), 4.92 (brs, 1H), 4.33 (brs, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.55 (brs, 1H), 2.68 (brs, 1H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
38		450	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (brs, 1H), 8.05 (td, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.77(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.39 (brs, 1H), 6.49 (brs, 1H), 5.21 (brs, 1H), 4.19 (brs, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (brs, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.38 (brs, 1H).
39		499.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.73(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.41 (brs, 1H), 6.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.50 (brs, 2H), 3.77 (brs, 1H), 3.40 (brs, 2H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.83 (brs, 1H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

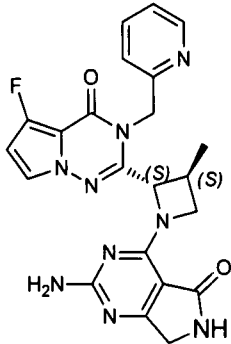
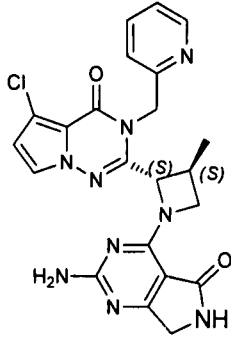
40		447.0	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.23 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 0.65 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
42		449.0	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.40-7.29 (m, 2H), 6.50 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.43-5.39 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.40-3.94 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H).
61		463.3	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.87-7.75 (m, 1H), 7.70-7.52 (m, 3H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 2.27-2.10 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.91-1.75 (m, 2H).

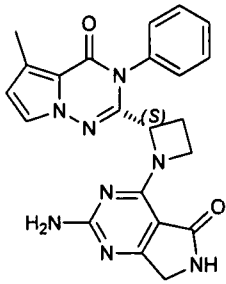
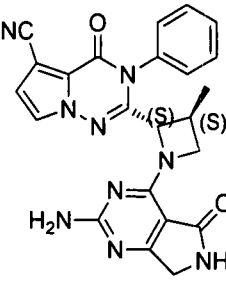
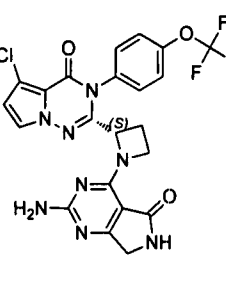
62		481.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.81 (brs, 1H), 7.41-7.27 (m, 4H), 6.47 (brs, 1H), 5.15 (brs, 1H), 4.30 (brs, 1H), 4.09 (brs, 2H), 3.55 (brs, 1H), 2.59 (brs, 1H), 0.74 (brs, 3H).
63		467.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.73 (brs, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 6.48 (brs, 1H), 5.44 (brs, 1H), 4.19 (brs, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.01 (brs, 1H), 2.38 (brs, 1H), 2.28 (brs, 1H).
64		437.3	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.57-7.55 (m, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 4H), 6.58 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.09 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
66		477.3	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40-7.14(m, 6H), 6.66-6.35 (m, 1H), 5.47-5.28(m, 1H), 4.44-3.57 (m, 4H), 1.27-1.14 (m, 3H), 0.81-0.64 (m, 3H).

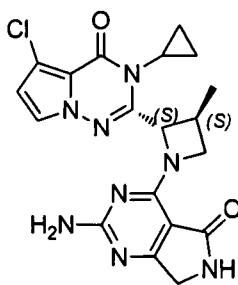
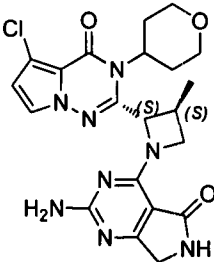
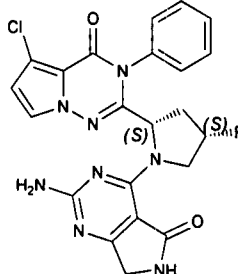
67		437.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.88 (s,1H), 7.77(s, 1H), 7.55 7.51 (m,1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.05 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
69		434.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.63 (brs, 1H), 8.09-7.05 (m, 1H), 7.78 (brs, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.36-7.24 (m, 1H), 6.30 (brs, 1H), 5.24 (brs, 1H), 4.32-3.93 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 2H).
70		464.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (brs, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.46 (brs, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.47 (brs, 1H), 6.06 (brs, 1H), 5.77 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 5.50 (brs, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.24-3.84 (m, 4H), 2.48-1.79 (m, 2H).
71		465.1	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.65-7.55 (m, 2H), 7.39-7.11 (m, 3H), 6.26 (brs, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 4.31 (brs, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.55 (brs, 1H), 2.60 (brs, 1H), 0.74 (brs, 3H).

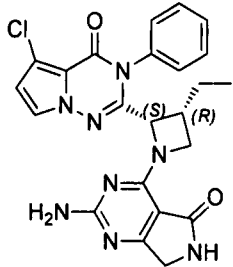
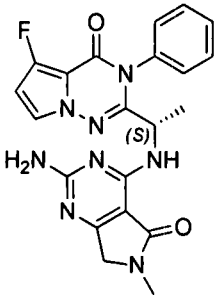
72		465.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80 (brs, 1H), 7.40 (brs, 1H), 7.33 (brs, 2H), 7.15 (brs, 1H), 6.26 (brs, 1H), 5.15 (brs, 1H), 4.30 (brs, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.55 (brs, 1H), 2.57 (brs, 1H), 0.73 (brs, 3H).
73		451.1	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63-7.51(m, 2H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.27-7.10 (m, 2H), 6.27 (brs, 1H), 5.47-5.43 (m, 1H), 4.31-3.91 (m, 4H), 2.40 (brs, 1H), 2.28 (brs, 1H).
74		451.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.73 (brs, 1H), 7.45-7.11 (m, 4H), 6.26 (brs, 1H), 5.43 (brs, 1H), 4.32-3.94 (m, 4H), 2.43-2.20 (m, 2H).
75		433.2	¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.83-7.76(m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.49-7.45(m, 2H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.04-6.95(m, 1H), 6.17 (brs, 1H), 5.58-5.48 (m,1H),5.33-5.24(m, 1H), 5.03(s, 2H), 4.32-4.20 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 1H), 2.35-2.17 (m, 2H).

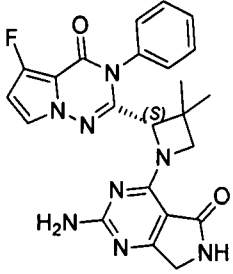
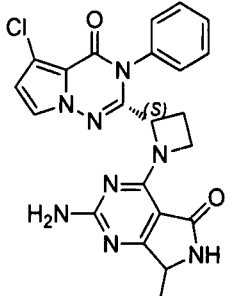
80		497.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.21 (brs, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 2.59 (brs, 1H), 0.65 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).
81		451.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.56-7.50 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.08 (brs, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
82		440.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.66-7.52 (m, 3H), 7.50-7.27 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.47 (brs, 1H), 4.27-4.14 (m, 1H), 4.08(s, 2H), 4.05-3.94 (m, 1H), 2.57-2.36 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H).
84		441.0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.30 - 6.95(m, 1H), 6.58-6.27(m, 1H), 5.96-4.86(m, 4H), 4.48 - 3.47 (m, 5H), 3.13 - 2.47 (m, 1H), 1.89 - 1.15 (m, 6H), 0.69 - 0.47 (m, 3H).

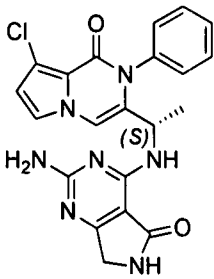
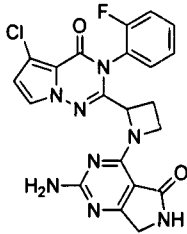
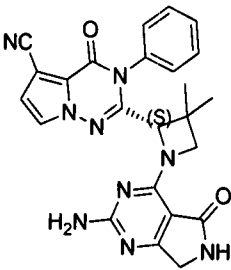
85		462.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (brs, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (brs, 1.4H), 7.15 (brs, 0.6H), 6.35-6.23 (m, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.60 (brs, 1H), 5.20 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 5.00 (brs, 0.4H), 4.37 (brs, 0.6H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (brs, 0.4H), 3.58 (brs, 0.6H), 2.89 (brs, 0.4H), 2.44 (brs, 0.6H), 0.94 (brs, 1.2H), 0.76 (brs, 1.8H).
86		477.14	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.47-8.46 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.46 (brs, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 5.61 (brs, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 5.00 (brs, 0.4H), 4.37 (brs, 0.6H), 4.08 (s, 2H), 3.93 (brs, 0.4H), 2.35 (brs, 0.6H), 2.92 (brs, 0.4H), 2.46 (brs, 0.6H), 0.95 (brs, 1.2H), 0.76 (brs, 1.8H).

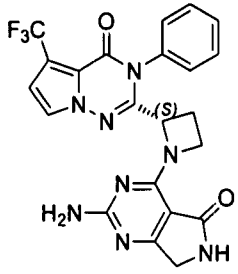
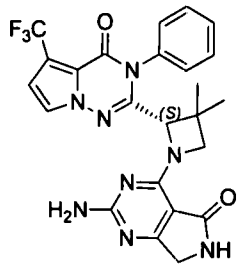
90		429.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.32-7.28(m, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.31 (brs,1H),5.44(brs, 1H), 4.19 (brs,1H), 4.08 (s, 2H), 3.99 (brs, 1H), 2.44 (s, 3H),2.34 (brs, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H).
93		454.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H),5.21 (brs, 1H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.63-3.50 (m, 1H), 2.60 (brs, 1H), 0.65 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
97		533.1	¹ H NMR(500 MHz,DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 5H), 6.74 - 6.64 (m, 2H), 6.61 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz,1H),5.23(dd, <i>J</i> = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 4.07-3.94(m, 4H), 3.94-3.86 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H).

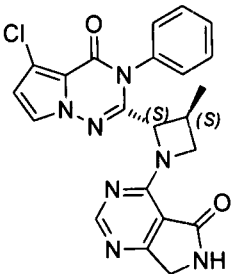
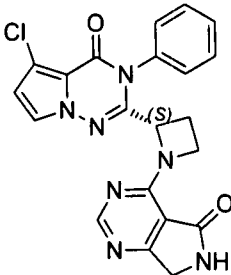
98		427.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.21 - 6.89 (m, 1H), 6.45 - 6.28 (m, 1H), 6.13 - 5.53 (m, 2H), 5.26 - 4.90 (m, 2H), 4.49 - 4.04 (m, 3H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.04 - 2.56 (m, 2H), 1.62 - 0.75 (m, 7H).
99		471.0	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 6.96 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.40 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 4H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.04 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H).
100		481.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.07 (brs, 1H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.35 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 1H), 6.40(brs, 1H), 5.69(brs, 1H), 5.11-4.95 (m, 3H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H).

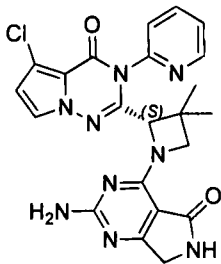
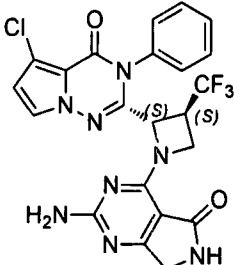
104		477.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 0.6H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 0.4H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.46 (d, J = 2.8 Hz, 0.4H), 7.33-7.31 (m, 1.6H), 6.54 (d, J = 2.8 Hz, 0.4H), 6.48 (d, J = 3.2 Hz, 0.6H), 5.58 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 5.02 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 4.32-4.16 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2.4H), 3.78-3.74 (m, 0.6H), 2.42-2.22 (m, 1H), 1.88-1.52 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 3H).
106		435.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.54 - 7.51 (m, 4H), 7.42 (brs, 2H), 6.79 (brs, 1H), 6.62 (brs, 2H), 6.48 (brs, 1H), 4.85-4.65 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.29 (d, J = 5.2 Hz, 3H).

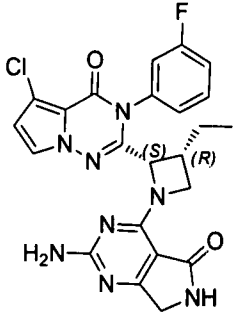
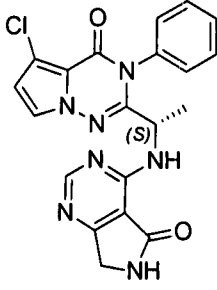
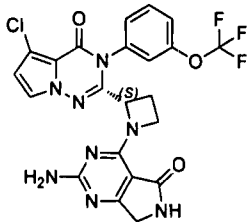
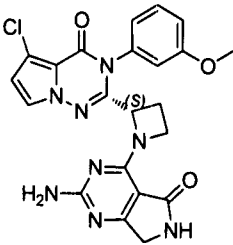
110		461.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 0.75H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 0.25H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 1.25H), 7.18-7.16 (m, 0.75 H), 6.35(s, 0.25H), 6.28 (d, <i>J</i> = 3.2Hz, 0.75H), 5.41 (s, 0.75H), 4.89 (s, 0.25 H), 4.33 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 0.25H), 4.13 (s, 0.5H), 4.08 (s, 1.5H), 3.94 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 0.25H), 3.83 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 0.75H), 3.67 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 0.75H), 1.24 (s, 0.75H), 1.17 (s, 2.25H), 0.77 (s, 0.75H), 0.70 (s, 2.25H).
112		462.1	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 - 7.70(m, 1H), 7.63 - 7.43 (m, 4H), 7.18 -7.04(m, 1H), 6.59-6.33(m, 1H), 5.64-5.47 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.38-4.16 (m, 2H), 4.02-3.85 (m, 1H), 2.38-2.13 (m, 2H), 1.46-1.27 (m, 3H).

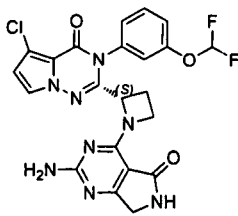
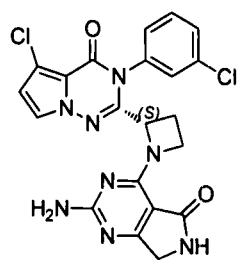
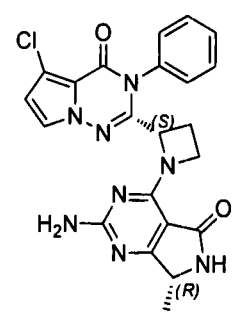
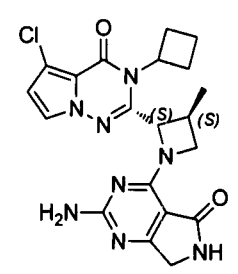
115		435.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.52-7.45(m, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.53 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.99-4.87 (m, 3H), 4.24-4.13 (m, 2H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
116		467.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82-7.76(m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 5.57 (brs, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 2H).
117		468.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01-7.96 (m, 0.7H), 7.93 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 0.3H), 7.87-7.82 (m, 0.3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 0.7H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.16 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 0.3H), 7.09 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 0.7H), 6.70 (s, 0.7H), 6.68 (s, 1.3H), 5.28 (s, 0.7H), 4.63 (s, 0.3H), 4.12 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 0.3H), 4.00-3.97 (m, 2.7H), 3.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 0.3H), 3.67-3.58 (m, 1.7 H), 1.21 (s, 0.9H), 1.11 (s, 2.1H), 0.66 (s, 0.9H), 0.56 (s, 2.1H).

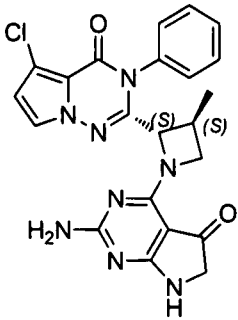
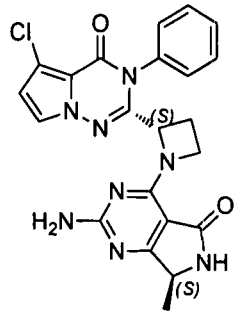
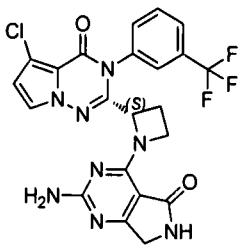
126		483.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.69 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 4H), 6.89 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.27-5.23(m, 1H), 4.07-3.84 (m, 4H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 1H).
127		511.2	¹ H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01-7.98 (m, 0.7H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 0.3H), 7.87-7.85 (m, 0.3H), 7.70 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 0.7H), 7.68 (brs, 0.3H), 7.66 (brs, 0.7H), 7.63-7.47 (m, 4H), 6.97 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 0.3H), 6.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 0.7H), 6.74 (brs, 0.3H), 6.69 (brs, 0.7H), 5.28 (s, 0.7H), 4.67 (s, 0.3H), 4.13 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 0.3H), 4.07 (brs, 0.3H), 4.01 (s, 0.6H), 3.97 (s, 1.4H), 3.74 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 0.3H), 3.68 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 0.7H), 3.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 0.7H), 1.21 (s, 0.9H), 1.12 (s, 2.1H), 0.65 (s, 0.9H), 0.57 (s, 2.1H).

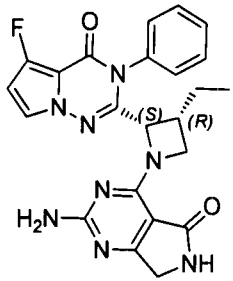
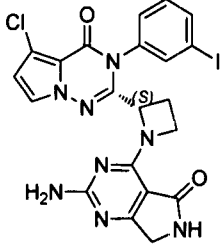
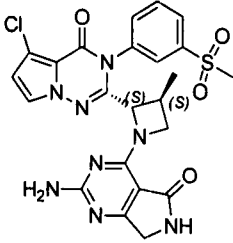
128		448.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.67-7.52 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.26(d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.63 (dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 2.71-2.54 (m, 1H), 0.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
130		434.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.62-5.45 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 3H), 4.16-3.95 (m, 1H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H).

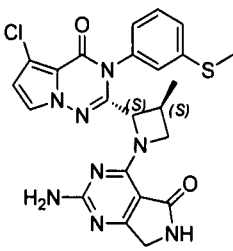
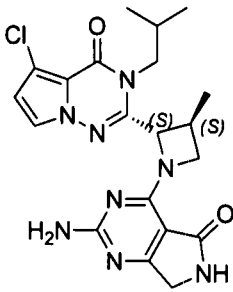
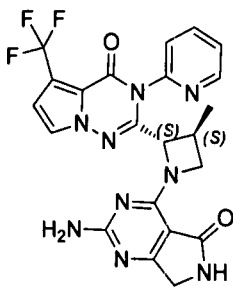
133		478.3	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.72 (d, J = 4.4 Hz, 0.25H), 8.67-8.66 (m, 0.75H), 8.12-8.08 (m, 0.25H), 8.05-8.00(m, 0.75H), 7.93-7.91 (m, 0.75H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 0.25H), 7.64-7.60 (m, 0.25H), 7.59-7.54 (m, 0.75H), 7.46 (d, J = 3.2 Hz, 0.25H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 0.75H), 6.55(d, J=2.8 Hz, 0.25H), 6.49 (d, J = 3.2 Hz, 0.75H), 4.99 (s, 0.75H), 4.58 (s, 0.25H), 4.33 (d, J = 9.2 Hz, 0.25H), 4.12 (s, 0.5H), 4.06 (s, 1.5H), 3.96 (d, J = 9.6 Hz, 0.25H), 3.88 (d, J = 9.2 Hz, 0.75H), 3.68 (d, J = 9.2Hz, 0.75H), 1.34 (s, 2.25H), 1.30 (s, 0.75H), 0.94 (s, 2.25H), 0.86 (s, 0.75H).
134		517.2	¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 7.92-7.72(brs, 1H), 7.72-7.44(m, 3H), 7.42-7.13 (brs, 2H), 6.68-6.35 (brs, 1H), 5.93-5.45 (brs, 1H), 4.46 (brs, 1H), 4.21-3.83 (m, 3H), 3.70-3.46 (m, 1H).

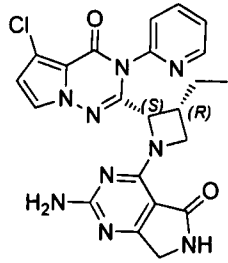
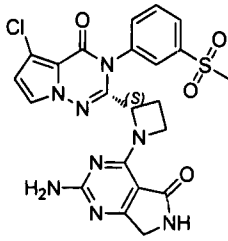
135		495.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80-7.75 (m, 0.67H), 7.64-7.54 (m, 1.34 H), 7.46 (brs, 0.33H), 7.42-7.24 (m, 1.67H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.53 (brs, 0.33H), 6.48 (brs, 0.67H), 5.63-5.56 (m, 0.67H), 5.06-4.99 (m, 0.33H), 4.27 (brs, 0.67H), 4.16-4.00 (m, 2.66 H), 3.79-3.75 (m, 0.67H), 2.40 (brs, 1H), 1.80-1.63 (m, 2H), 0.91-0.82 (m, 3H).
137		422.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.60-7.30 (m, 6H), 6.56 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.13 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
138		533.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.87-7.43 (m, 6H), 6.81-6.54 (m, 3H), 5.30-4.58 (m, 1H), 4.45-3.79 (m, 4H), 2.24-1.92 (m, 1H), 1.59-1.43 (m, 1H).
139		479.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.83-6.94 (m, 6H), 6.80-6.53 (m, 3H), 5.38-4.32 (m, 2H), 4.12-3.87 (m, 4H), 3.86-3.71 (m, 3H), 2.23-1.99 (m, 1H).

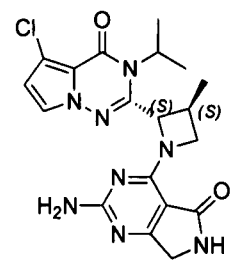
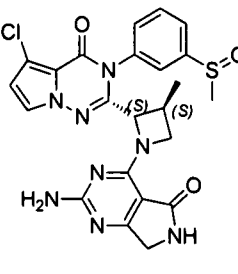
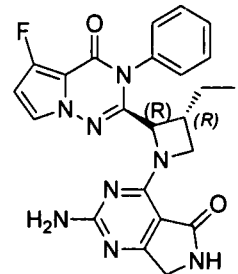
140		515.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 7.85-7.07 (m, 7H), 6.81-6.57 (m, 3H), 5.35-4.65 (m, 1H), 4.47-3.85 (m, 4H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.23-1.97 (m, 1H).
141		483.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.03-7.38 (m, 6H), 6.84-6.56 (m, 3H), 5.35-4.62 (m, 1H), 4.46-3.83 (m, 4H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.23-1.99 (m, 1H).
142		462.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.87-7.70(m, 1H), 7.63-7.38 (m, 4H), 7.18-6.99 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.39-4.04(m, 2H), 4.05-3.84 (m, 1H), 2.38-2.14 (m, 2H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
144		441.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.20-6.85(m, 1H), 6.55-6.25 (m, 1H), 5.96-4.88(m, 4H), 4.49-4.04 (m, 4H), 3.84-3.59(m, 2H), 3.45-3.00 (m, 2H), 2.63-2.03 (m, 4H), 1.68-1.33 (m, 3H).

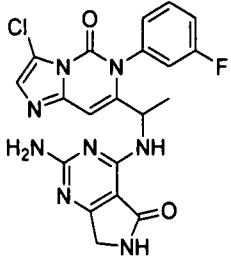
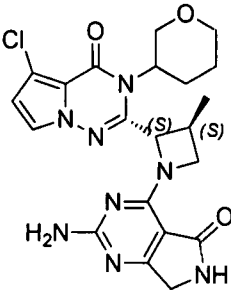
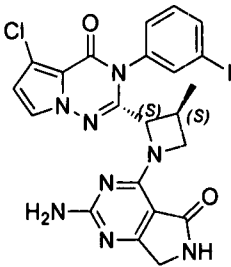
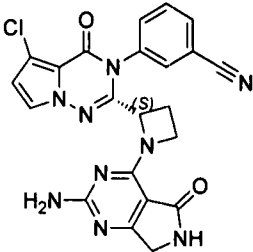
145		462.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.92 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.67-7.43 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.43 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 5.33-5.14 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.83-3.61 (m, 2H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 9.3, 3.6 Hz, 1H), 2.38 (dd, <i>J</i> = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 0.68 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 3H).
146		462.1	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.77 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.19-7.07 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.37-4.17 (m, 2H), 4.03-3.85 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 2H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
147		517.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.31-7.52 (m, 7H), 6.73-6.57 (m, 4H), 5.24-5.14 (m, 1H), 4.09-3.84 (m, 2H), 2.21-1.91 (m, 2H).

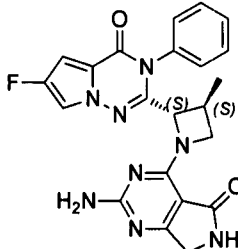
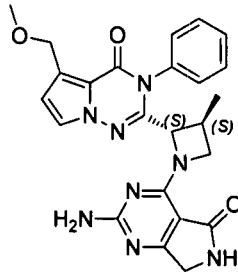
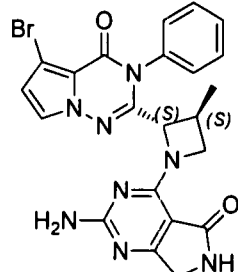
158		461.1	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 0.6H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 0.4H), 7.67-7.45 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 0.4H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 0.6H), 6.34 (d, J = 2.8 Hz, 0.4H), 6.27 (d, J = 3.2 Hz, 0.6H), 5.59 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 5.02 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 4.54 (brs, 0.2H), 4.32-4.17 (m, 0.8H), 4.16-3.98 (m, 2.4H), 3.78-3.75(m,0.6H),2.41-2.25 (m, 1H), 1.87-1.50 (m, 2H), 0.94-0.77 (m, 3H).
162		574.7	¹H NMR (600 MHz, DMSO-d_6 at 100 °C): δ 8.13-7.80 (m, 3H), 7.72-7.28 (m, 6H), 6.61-6.35 (m, 4H), 5.37-5.12 (m, 1H), 4.14-3.86 (m, 6H), 2.39 (s, 1H), 2.25-2.06 (m, 2H).
163		541.2	¹H NMR (600 MHz, DMSO-d_6 at 100 °C): δ 8.41-7.77 (m, 4H), 7.54-7.18 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.05-4.70 (m, 1H), 4.41-4.14 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.62-3.40 (m, 1H), 3.22 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.82-2.66 (m, 1H), 0.79-0.58 (m, 3H).

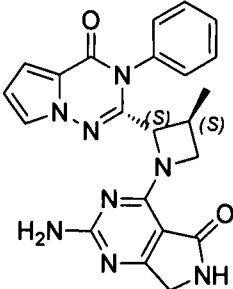
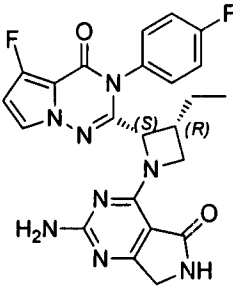
164		509.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ at 100 °C): δ 7.76-7.14 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 6.27(d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 5.05-4.80 (m, 1H), 4.39-4.17 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 1H), 2.77-2.59 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).
166		442.9	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.24-6.91(m, 1H), 6.55-6.29 (m, 2H) 5.81-3.37(m, 9H), 3.05-2.46 (m, 1H), 2.35-1.97(m, 2H), 1.77-1.28 (m, 2H), 1.14-0.94 (m, 6H).
167		498.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72-8.70(m, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 6.82 (brs, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.36 (brs, 1H), 4.08 (brs, 2H), 3.58 (brs, 1H), 2.72(brs,1H), 0.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).

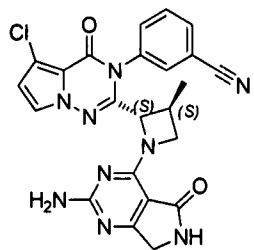
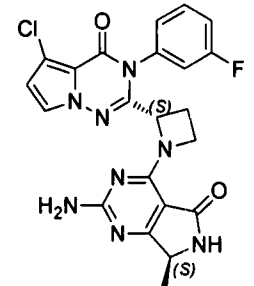
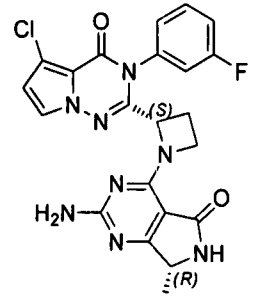
168		478.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67 (brs, 0.3H), 8.61 (d, J = 3.2 Hz, 0.7H), 8.13-8.05 (m, 0.3H), 8.03-8.00 (m, 0.7H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 0.7H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 0.3H), 7.63-7.58 (m, 0.3H), 7.58-7.51 (m, 0.7H), 7.48 (brs, 0.3H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 0.7H), 6.56 (brs, 0.3H), 6.50 (d, J = 2.8 Hz, 0.7H), 5.25 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 4.26 (d, J = 6.4 Hz, 0.7H), 4.13 -4.09 (m, 1.3H), 4.04 (s, 1.3H), 3.86-3.75 (m, 0.7H), 2.56 (brs, 0.7H), 2.41 (brs, 0.3H), 1.92-1.70 (m, 0.6H), 1.65-1.47 (m, 1.4H), 0.92-0.84 (m, 3H).
170		527.0	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.31-7.70 (m, 4H), 7.56-7.16 (m, 2H), 6.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.24-5.02 (m, 1H), 4.27-4.07 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 1H).

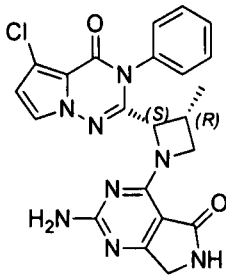
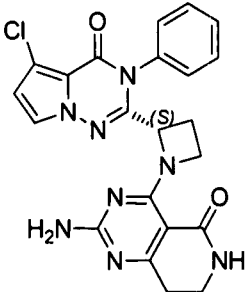
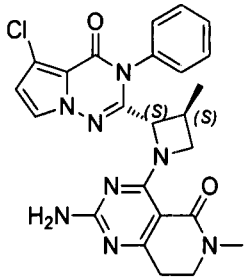
173		429.1	¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 5.44 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 2.72 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 2.54-2.27 (m, 4H), 2.15-1.99 (m, 1H), 1.04 (s, 1H), 0.07 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), -0.01 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), -0.11 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).
177		524.9	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆ at 100 °C): δ 8.22-7.20 (m, 6H), 6.55 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.10-4.75 (m, 1H), 4.42-4.15 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.62-3.42 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.75-2.61 (m, 1H), 0.79-0.55 (m, 3H).
178		461.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (d, <i>J</i>=7.2 Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.42-7.24 (m, 1.2H), 7.15 (brs, 0.8H), 6.26 (s, 1H), 5.25 (s, 0.8H), 4.69 (brs, 0.2H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 2.55-2.36 (m, 1H), 1.09-0.97 (m, 1H), 0.66 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.63-0.46 (m, 1H).

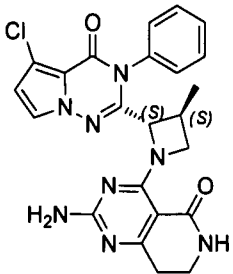
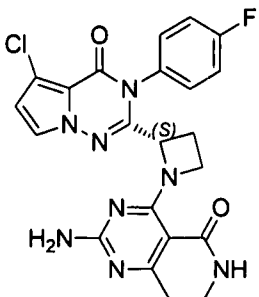
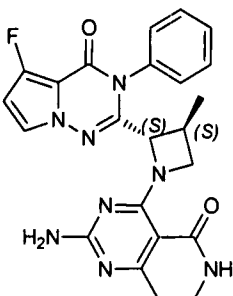
179		455.1	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.56-7.51 (m, 0.5H), 7.37-7.26 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 0.5H), 7.19-7.08 (m, 1H), 6.75 (s, 0.55H), 6.73 (s, 0.44H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.12 (d, J = 2.0 Hz, 0.8H), 4.11 (s, 1.2H), 1.45 (d, J = 5.6 Hz, 1.47H), 1.43 (d, J = 5.6Hz, 1.74H).
181		470.9	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ 7.22-6.90 (two broad, 1H), 6.53-6.28 (two broad, 1H), 5.95-4.92 (m, 5H), 4.77-3.32 (m, 9H), 3.21-2.43 (m, 2H), 1.93-1.66 (m, 3H), 1.45-1.27 (m, 2H).
183		588.7	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ at 100 °C): δ 8.21-7.15 (m, 6H), 6.53 (s, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.00-4.72 (m, 1H), 4.37-4.17(m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.64-3.43(m, 1H), 2.82-2.60 (m, 1H), 0.83-0.66 (m, 3H).
184		473.9	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ at 100 °C): δ 8.14-7.70 (m, 4H), 7.58-7.17 (m, 2H), 6.56 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.19 (s, 1H).

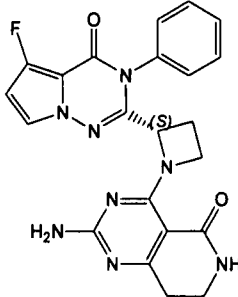
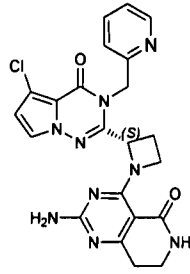
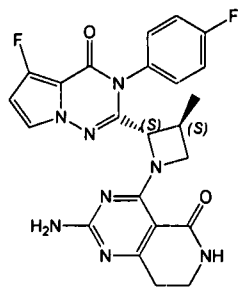
185		447.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.19 (br, 1H), 4.29 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.57-3.46 (m, 1H), 2.52 (br, 1H), 0.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
187		473.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (brs, 1H), 6.52 (brs, 1H), 5.19 (brs, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.53 (brs, 1H), 0.64 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
189		507.6	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.27 (brs, 1H), 6.55 (brs, 1H), 5.17 (brs, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.52 (brs, 1H), 2.55 (brs, 1H), 0.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

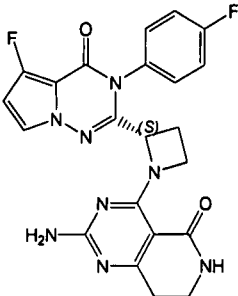
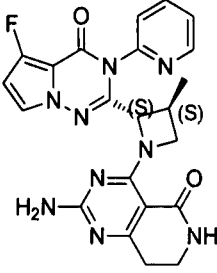
192		429.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 2H), 6.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.60-6.49 (m, 1H), 5.34 (brs, 1H), 4.40-4.36(m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 0.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
193		479.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.02-7.87 (m, 0.6H), 7.76-7.73 (m, 0.3H), 7.43-7.14 (m, 4H), 6.34 (d, J = 2.8 Hz, 0.3H), 6.27 (d, J = 2.8 Hz, 0.7H), 5.59 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 5.02 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 4.26 (d, J = 6.4 Hz, 0.7H), 4.15-4.03 (m, 2.7H), 3.77 (dd, J = 9.2, 5.6Hz, 0.7H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 0.4H), 1.70-1.50 (m, 1.7H), 0.95-0.77 (m, 3H).

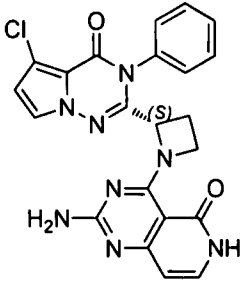
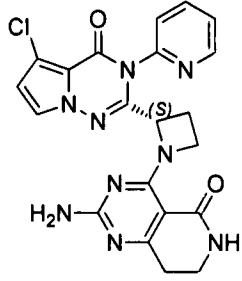
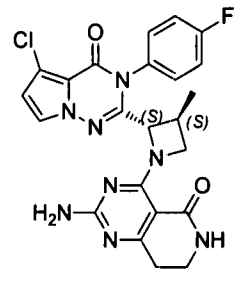
197		488.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , at 100 °C): δ 8.36-7.70 (m, 4H), 7.37 (d, <i>J</i> = 88.6 Hz, 2H), 6.56 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.44-6.24 (m, 2H), 4.95-4.70 (m, 1H), 4.38-4.21 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 1H), 0.81-0.65 (m, 3H).
198		481.0	¹ H NMR(600MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.89-7.77 (m, 0.5H), 7.76-7.58 (m, 1.5H), 7.59-7.29 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.68-6.59 (m, 0.5H), 5.31 (dt, <i>J</i> = 10.1, 5.3 Hz, 0.5H), 4.75 (d, <i>J</i> = 36.7 Hz, 0.5 H), 4.42 (s, 0.5H), 4.31-4.13 (m, 0.5 H), 4.11-3.87 (m, 1.5H), 2.53 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1.5H), 2.15 (d, <i>J</i> = 65.4 Hz, 1H), 1.32-1.10 (m, 3H).
199		481.0	¹ H NMR(500 MHz, CDCl ₃) δ 7.66-7.58(m, 1H), 7.59-7.41 (m, 1H), 7.24-7.09 (m, 1.5H), 6.97-6.86 (m, 0.5H), 6.42 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.33 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 2.46-2.18 (m, 3H), 1.44-1.32 (m, 3H).

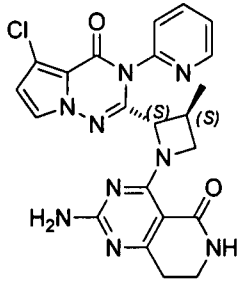
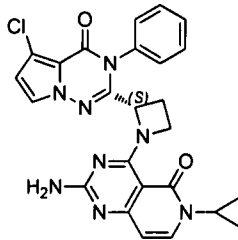
200		462.9	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13-7.28 (m, 9H), 6.72-6.61 (m, 2H), 5.58-5.53 (m, 0.5H), 4.90-4.86 (m, 0.5H), 4.30-4.00 (m, 3.5H), 3.62-3.56 (d, J = 1.1 Hz, 0.5H), 2.57-2.45 (m, 1H), 1.28-1.14 (m, 3H).
4		463.4	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.43 (m, 4H), 7.08 (brs, 2H), 6.42 (d, J = 2.8, 1H), 5.32 (brs, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.24 (brs, 1H), 3.90 (brs, 1H), 3.20 (brs, 2H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.14 (brs, 2H).
5		491.2	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.73-7.71(m, 1H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.51 (d, J = 2.8, 1H), 5.16 (brs, 1H), 4.29 (brs, 1H), 3.50 (br, 1H), 3.16 (brs, 1H), 3.01 (brs, 1H), 2.89-2.79 (m, 4H), 2.53 (brs, 2H), 0.71 (s, 3H).

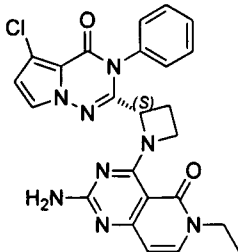
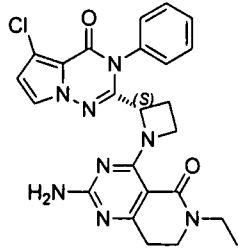
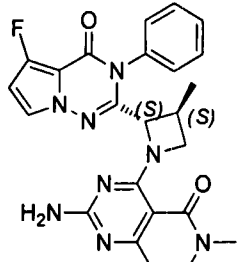
6		477.2	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.69-7.66(m, 1H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.50 (d, J = 2.8, 1H), 5.16 (brs, 1H), 4.31 (brs, 1H), 3.50 (brs, 1H), 3.16 (br, 1H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.51 (brs, 2H), 0.70 (brs, 3H).
8		481.4	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.61 (brs, 1H), 7.21-7.00 (m, 3H), 6.43 (brs, 1H), 5.94-5.45 (m, 2H), 5.25 (brs, 2H), 4.39-4.15 (m, 1H), 4.09-3.82(m, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 3.13-2.97(m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.26-2.07 (m, 1H), 2.27-2.08 (m, 2H).
9		461.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.31 (brs, 1H), 7.13 (brs, 1H), 6.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.21-5.13 (m, 1H), 4.39(m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H), 0.70 (s, 3H).

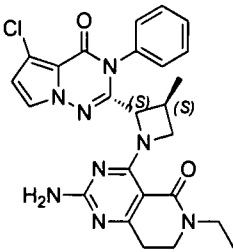
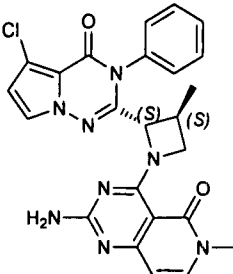
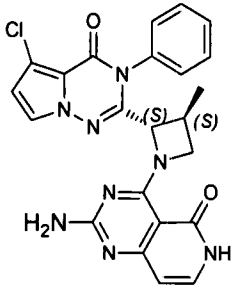
10		447.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63-7.52 (m, 4H), 7.26 (brs, 1H), 7.18 (brs, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.51-5.32 (m, 1H), 4.31-4.14 (m, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.19-2.02 (m, 1H).
11		478.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47-8.46(m, 1H), 7.83-7.79 (m,1H), 7.44-7.42 (m, 3H), 6.50 (brs, 1H), 5.98 (brs, 1H), 5.56 (brs, 2H), 5.13 (brs, 1H), 4.54-4.24 (m, 1H), 3.95-3.65 (m, 1H), 3.23-3.00 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.61-1.85 (m, 3H).
12		478.9	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.70 (brs, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.16 (brs, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.24-5.03 (m, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 3.67-3.50 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 2H), 0.78 (s, 3H).

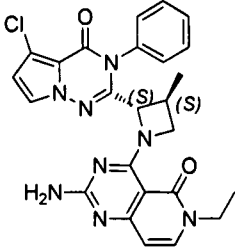
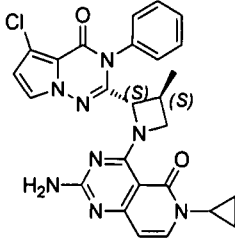
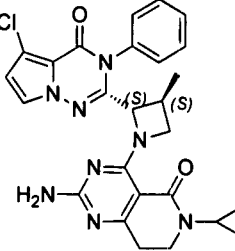
13		465.0	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (brs, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.18 (brs, 1H), 6.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.53-5.28 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 4.04-3.85 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.09-2.63 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H).
14		462.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78-8.58 (m, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 1H), 7.25 (brs, 1H), 6.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.86 (brs, 1H), 4.41 (brs, 1H), 3.50 (brs, 1H), 3.18 (brs, 1H), 2.90-2.59 (m, 3H), 2.49 (brs, 1H), 0.97-0.82 (m, 3H).

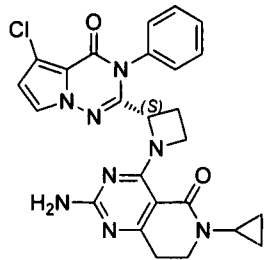
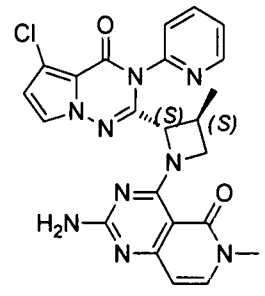
15		461.0	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.78-7.72 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.39 (brs, 1H), 7.29-7.10 (m, 1H), 6.64-6.48 (m, 3H), 5.89 (d, <i>J</i> = 6.4, 1H), 5.55 (brs, 0.5H), 4.75 (brs, 0.5 H), 4.60 (brs, 0.5H), 4.10 (brs, 0.5H), 3.81 (br, 0.5H), 3.59 (brs, 0.5H), 2.41 (brs, 0.5H), 2.30 (brs, 0.5H), 2.04 (brs, 0.5H), 1.77 (brs, 0.5H).
18		464.0	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.37 (brs, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.18 (brs, 1H), 4.30 (brs, 1H), 3.92 (brs, 1H), 3.20 (brs, 1H), 2.76 (brs, 2H), 2.62-2.23(m, 3H).
19		495.1	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.75-7.68 (m, 1H), 7.40-7.20 (m, 4H), 6.50 (d, <i>J</i>=3.2 Hz, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.33 (brs, 1H), 3.50 (brs, 1H), 3.15 (brs, 1H), 2.88 (brs, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.62-2.42 (m, 2H), 0.80 (brs, 3H).

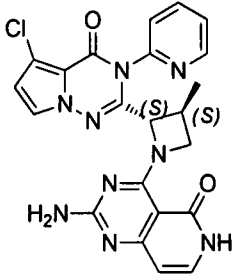
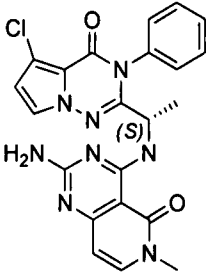
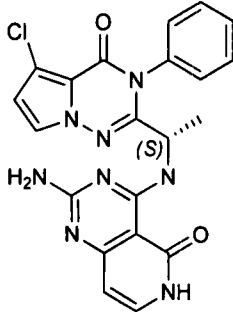
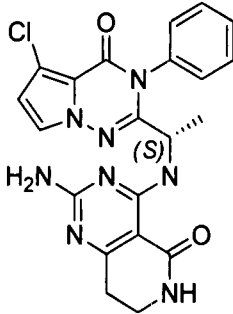
20		478.1	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.32 (brs, 1H), 6.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.86 (brs, 1H), 4.41 (brs, 1H), 3.50 (brs, 1H), 3.18 (brs, 1H), 2.88-2.64 (m, 3H), 2.51 (brs, 1H), 0.90 (brs, 3H).
24		501.2	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.78-7.20 (m, 7H), 6.64-6.50 (m, 3H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.56 (brs, 0.5H), 4.80-4.75 (brs, 0.5H), 4.64 (brs, 0.5H), 4.10 (brs, 0.5H), 3.85 (brs, 0.5H), 3.57 (brs, 0.5H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.07 (brs, 0.5H), 1.77 (brs, 0.5H), 0.92-0.63 (m, 4H).

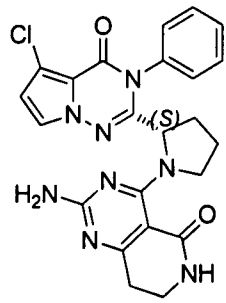
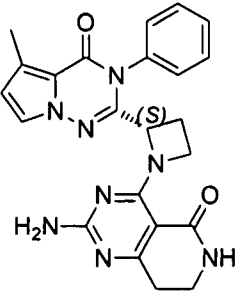
25		489.1	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.79-7.19 (m, 7H), 6.64-6.49 (m, 3H), 5.99-5.93 (m, 1H), 5.58 (brs, 0.5H), 4.77 (brs, 0.5H), 4.63 (br, 0.5H), 4.11 (brs, 0.5H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.60-3.51 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.05 (brs, 0.5H), 1.77 (brs, 0.5H), 1.14 (brs, 1.5H), 0.83 (brs, 1.5H).
26		491.1	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.65-7.51 (m, 4H), 7.29 (brs, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.53 (brs, 1H), 4.18 (brs, 1H), 3.95 (brs, 1H), 3.58 (brs, 1H), 3.20-3.09 (m, 3H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.33 (brs, 1H), 2.09 (brs, 1H), 0.74 (brs, 3H).
27		473.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.41-7.34 (m, 2H), 6.90 (brs, 1H), 6.21 (brs, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.51 (brs, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.46 (brs, 1H), 0.78 (brs, 3H).

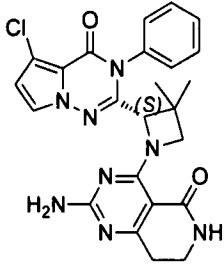
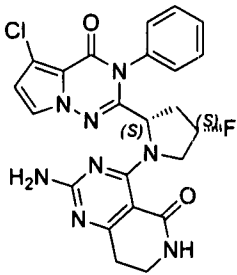
28		505.2	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.75-7.55 (m, 4H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.24 (brs, 1H), 6.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.28 (brs, 1H), 4.27 (brs, 1H), 3.62 (brs, 1H), 3.48 (brs, 1H), 3.25-3.00 (m, 3H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 2H), 0.76 (brs, 3H), 0.66 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
29		489.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.10-6.95 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.53 (brs, 1H), 4.51-4.22 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.45 (brs, 1H), 0.77 (brs, 3H).
30		475.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 (brs, 1H), 7.81-7.50 (m, 4H), 7.45-7.28 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.55 (brs, 1H), 4.55-4.25 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.49 (brs, 1H), 0.83-0.55 (m, 3H).

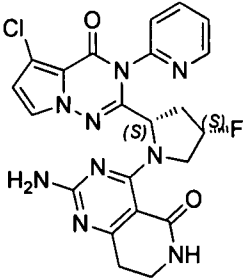
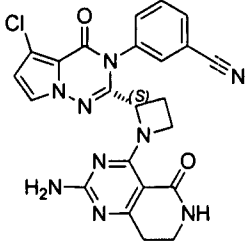
31		503.2	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85-7.54 (m, 4H), 7.35 (brs, 2H), 6.98 (brs, 1H), 6.41 (brs, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.53 (brs, 1H), 4.37 (brs, 1H), 3.97 (brs, 1H), 3.65 (brs, 1H), 3.49 (brs, 1H), 2.47 (brs, 1H), 0.99 (brs, 3H), 0.75 (brs, 3H).
32		515.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.88 (brs, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.34 (brs, 2H), 6.96 (brs, 1H), 6.40 (brs, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.51 (brs, 1H), 4.36 (brs, 1H), 3.52 (brs, 1H), 3.10 (brs, 1H), 2.48 (brs, 1H), 0.96 (brs, 3H), 0.70 (brs, 4H).
33		517.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80 (brs, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 3.2, 1H), 5.27 (brs, 1H), 4.27 (brs, 1H), 3.50 (brs, 1H), 3.23 (brs, 1H), 2.99 (brs, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.61-2.45 (m, 3H), 0.71 (brs, 2H), 0.66 (d, <i>J</i> = 6.4, 3H), 0.34 (brs, 1H), 0.12 (br, 1H).

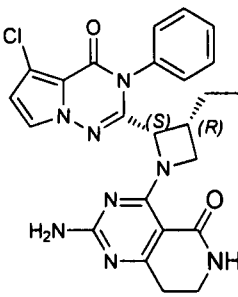
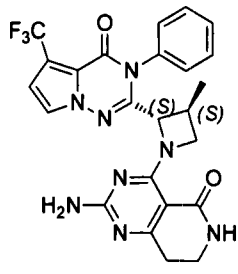
34		503.1	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (brs, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.28 (brs, 2H), 6.52 (d, J = 2.8, 1H), 5.53 (brs, 1H), 4.16 (brs, 1H), 3.95 (brs, 1H), 3.23 (brs, 1H), 3.04 (brs, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.59-2.45 (m, 2H), 2.33 (br, 1H), 2.08 (brs, 1H), 0.71 (brs, 2H), 0.33 (brs, 1H), 0.09 (brs, 1H).
43		490.1	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72-7.56 (m, 1H), 7.26 (brs, 2H), 6.47 (brs, 1H), 6.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.23 (brs, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.53-3.36 (m, 1H), 3.36 (brs, 3H), 2.62 (brs, 1H), 0.86 (brs, 3H).

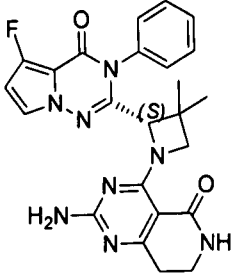
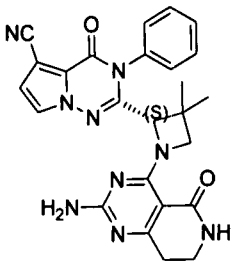
44		476.1	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.46-7.15 (m, 2H), 6.46 (brs, 1H), 6.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.24 (brs, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 2.62 (brs, 1H), 0.83 (brs, 3H).
46		463.0	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.62-7.51 (m, 3H), 7.47-7.32 (m, 4H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.21-4.99 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
59		449.3	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.57-7.52 (m, 2H), 7.46-7.31 (m, 5H), 6.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.16-5.03 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
65		451.3	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.60-7.33 (m, 6H), 6.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.09-4.96 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.77-2.63 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 3H).

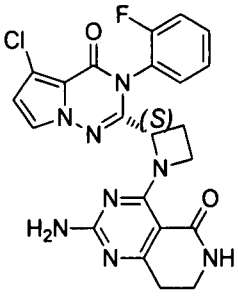
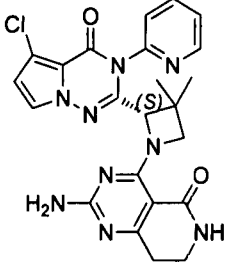
77		477.1	¹ H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.66-7.64 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 6.42 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.91 (brs, 1H), 5.03 (brs, 2H), 4.70 (brs, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.45 (brs, 3H), 2.83-2.64 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H).
92		443.2	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61-7.60 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.35 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.48 (brs, 1H), 4.25 (brs, 1H), 3.98 (brs, 1H), 3.25-2.90 (m, 2H), 2.87-2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39-2.11 (m, 2H).

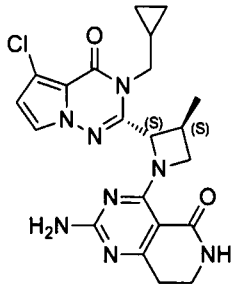
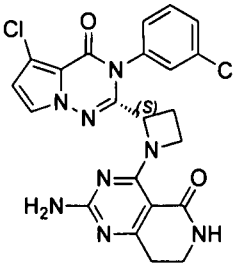
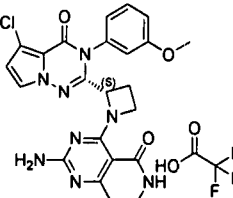
94		491.3	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.89 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 0.8H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 0.2H), 7.63-7.55(m, 3.8H), 7.50 (d, <i>J</i>=7.2Hz, 0.2H), 7.39 (d, <i>J</i>=7.6Hz, 0.2H), 7.34-7.31 (m, 1.8H), 6.56- 6.54 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 0.2H), 3.88 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 0.8H), 3.67 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 0.8H), 3.17-3.12 (m 1H), 2.84-2.48 (m ,3.2H), 1.24 (s, 0.6H), 1.16 (s, 2.4H), 0.78 (s, 2.4H), 0.67 (s, 0.6H).
101		495.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (brs, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.66-7.52 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.35 (brs, 1H), 6.50(d, <i>J</i>=3.0 Hz, 1H), 5.25-5.07 (m, 1H), 4.57 (brs, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.24-2.07 (m, 1H).

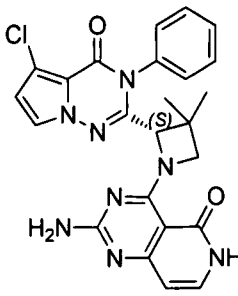
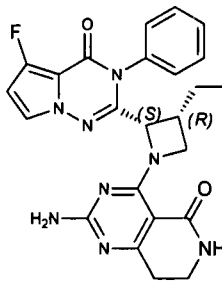
102		496.7	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.72-8.70 (m, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.79 (d, <i>J</i>=7.6 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.27-5.24 (m, 0.5H), 5.12-5.11 (m, 0.5H), 4.96 (brs, 1H), 4.18-3.85 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 2H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.58-2.39 (m, 1H), 2.34-2.15 (m, 1H).
103		487.9	¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5.00 (s, 2H), 2.29-2.12 (m, 2H), 4.38-3.89 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.67-2.53 (m, 1H), 3.33-3.03 (m, 2H), 5.63-5.28 (m, 2H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.77-7.60 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 8.09-7.91 (m, 1H), 6.47 (s, 1H).

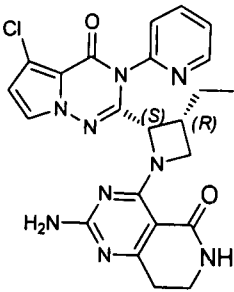
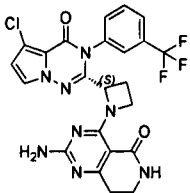
105		491.1	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79-7.72 (m, 1H), 7.66-7.51 (m, 3H), 7.47 (brs, 0.4H), 7.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51-7.21 (m, 0.6H), 6.55-6.52 (m, 1H), 5.59 (d, J = 8.8 Hz, 0.6H), 4.98 (d, J = 8.8 Hz, 0.4H), 4.20-4.14 (m, 0.4H), 4.07-4.02 (m, 0.6H), 3.84-3.80 (m, 0.6H), 3.66-3.59 (m, 0.4H), 3.40-3.34 (m, 0.4H), 3.18-3.06 (m, 0.6H), 2.97-2.64(m, 2H), 2.60-2.55(m, 0.4H), 2.50-2.45 (m, 0.6H), 2.35-2.25 (m, 0.6H), 2.22-2.13 (m, 0.4H), 1.84-1.75 (m, 0.4H), 1.68-1.52 (m, 1.6H), 0.88-0.84 (m, 3H).
111		511.2	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.72-7.69 (m, 1H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.35 (brs, 2H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.23 (brs, 1H), 4.34 (brs, 1H), 3.52 (brs, 1H), 3.17 (brs, 1H), 2.91 (brs, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.54 (brs, 2H), 0.71 (brs, 3H).

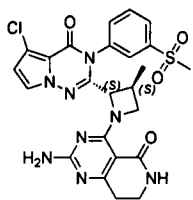
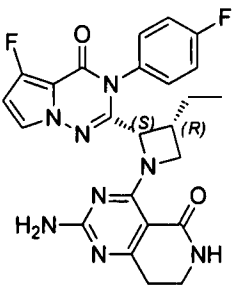
113		475.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 0.2H), 7.62-7.56(m, 3H), 7.39-7.36 (m, 0.4H), 7.31-7.29 (m, 0.8H), 7.19-7.17 (m, 0.8H), 6.348 (d, J = 3.6 Hz, 0.2H), 6.33 (d, J = 3.2 Hz, 0.8H), 5.40 (s, 1H), 4.23 (d, J = 9.2 Hz, 0.2H), 3.87(d, J = 9.2 Hz, 0.8H), 3.65 (d, J = 9.2 Hz, 0.8H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.86-2.75(m,2H), 2.63-2.67(m, 0.2H), 2.49-2.43(m, 0.8H),1.23(s, 0.6H),1.15 (s, 2.4H),0.78(s, 2.4H), 0.66(s, 0.6H).
119		482.2	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 0.7H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 0.3H), 7.69-7.55 (m, 3.3H), 7.46 (d, J = 3.2 Hz, 0.7H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 0.3H), 7.40-7.35 (m, 0.7H), 7.01-6.94 (m, 1H), 5.49 (s, 0.7H), 4.24 (d, J = 9.2 Hz, 0.3H), 3.87 (d, J = 9.6 Hz,0.7H), 3.68 (d, J = 9.2 Hz, 0.7H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 1H), 2.86-2.57(m, 2H), 1.24 (s, 0.9H), 1.16 (s,2.1H),0.79(s, 2.1H), 0.69 (s, 0.9H).

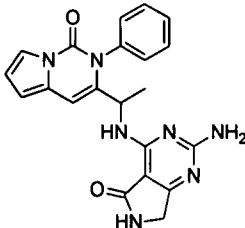
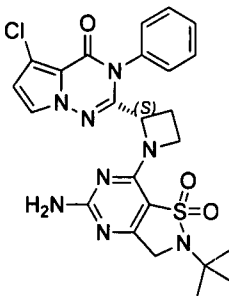
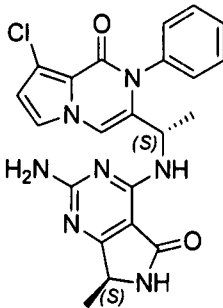
125		481.2	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.77-7.57 (m, 2H), 7.46-7.31 (m, 3H), 6.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.57 (brs, 1H), 4.28 (brs, 1H), 3.98 (brs, 1H), 3.21 (brs, 1H), 3.00 (brs, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H).
132		492.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 (brs, 0.25H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 0.75 H), 8.16-8.04 (m, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 0.25H), 7.32 (d, J = 3.2 Hz, 0.75H), 6.61-6.52 (m, 1H), 4.96 (s, 0.75H), 4.62 (s, 0.25H), 4.23 (d, J = 9.2 Hz, 0.25H), 3.91 (d, J = 9.2 Hz, 0.75H), 3.66 (d, J = 9.2 Hz, 0.75H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.89-2.54 (m, 2H), 1.28 (brs, 3H), 1.01 (s, 2.25H), 0.75 (s, 0.75H).

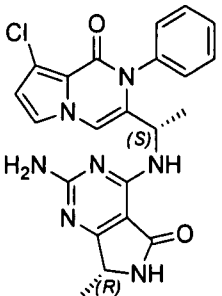
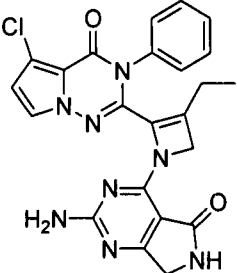
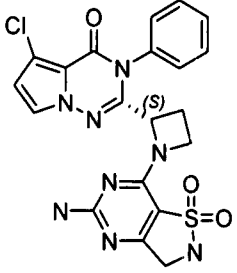
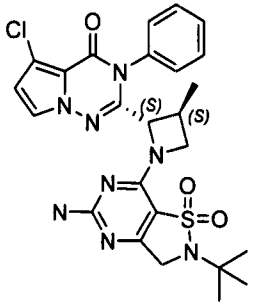
143		455.2	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ 7.36-6.92(m, 1H), 6.52-6.32 (m, 1H), 5.92-5.72(m, 1H), 5.48-4.72 (m, 3H), 4.54-4.29(m, 1H), 4.09-3.81 (m, 1H), 3.76-3.49 (m, 2H), 3.44-3.11 (m, 1H), 3.06-2.43 (m, 3H), 1.84-1.75 (brs, 3H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.32-1.21 (m, 1H), 0.63-0.54 (m, 3H).
149		497.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.17 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.66-7.59 (m, 7H), 6.77-6.70 (m, 1H), 5.31-5.18 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 3H), 2.92-2.74 (m, 2H), 2.01-1.78 (m, 2H).
150		493.2	¹ H NMR(600 MHz, CD ₃ OD): δ 7.62-7.53(m, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.27-7.11(m, 3H), 6.62-6.54 (m, 1H), 5.51-5.41(m, 1H), 3.92-3.83 (m, 3H), 3.67-3.58(m, 1H), 3.58-3.40 (m, 3H), 2.98-2.82(m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 1H).

155		489.2	1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05-6.98(m, 7H), 6.55 (d, J = 3.2 Hz, 0.3 H), 6.43 (d, J = 2.8 Hz, 0.7H), 6.13 (d, J = 7.2 Hz, 0.3H), 6.08 (d, J = 7.2 Hz, 0.7H), 5.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.70-3.45 (m, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.14 (s, 2H), 0.83 (s, 2H), 0.64 (s, 1H).
159		475.2	1H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.78-7.61(m, 1H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.36-7.19 (m, 2H), 6.40-6.26 (m, 3H), 6.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 8.4 Hz, 0.6H), 4.98 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 4.18-4.12 (m, 0.4H), 4.07-4.03 (m, 0.6H), 3.84-3.80 (m, 0.6H), 3.66-3.62 (m, 0.4H), 3.37-3.34 (m, 0.4H), 3.15-3.10 (m, 0.6H), 2.89-2.72 (m, 1.8H), 2.59-2.45 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 0.6 H), 2.24-2.08 (m, 0.4H), 1.87-1.74 (m, 0.4H), 1.70-1.53 (m, 1.6H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

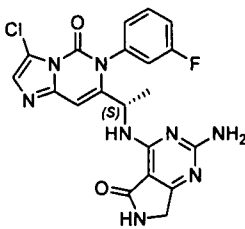
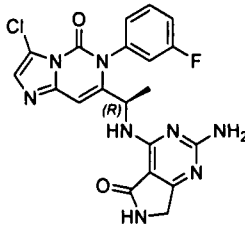
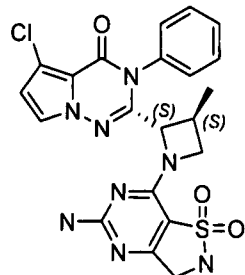
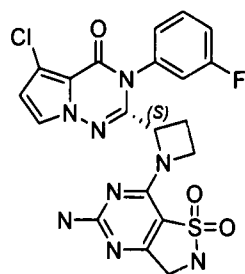
160		492.3	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (br, 0.3H), 8.61 (d, J = 3.6 Hz, 0.7H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.74 -7.71 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.49 (brs, 0.3H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 0.7H), 6.57-6.53 (m, 1H), 5.24 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 4.17 (brs, 0.3H), 4.11-4.01 (m, 0.7H), 3.92-3.79 (m, 0.7H), 3.68 (brs, 0.3H), 3.19-3.04 (m, 0.7H), 2.90-2.37 (m, 4H), 2.25 (brs, 0.3H), 1.92-1.68 (m, 0.6H), 1.67-1.45 (m, 1.4H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
175		531.1	¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.37-7.27 (m, 6H), 6.74-6.46 (m, 3H), 5.24 (s, 0.5H), 4.73-3.74 (m, 2H), 3.43 (s, 0.5H), 3.25-2.56 (m, 3H), 2.48-2.30 (m, 2H), 2.14-1.71 (m, 1H).

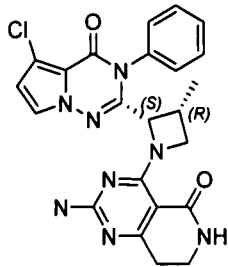
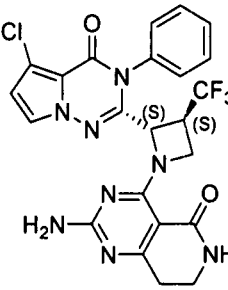
176		555.1	¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.34-7.74 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.02-4.56 (m, 1H), 4.40-4.22 (m, 1H), 3.42-3.29 (m, 1H), 3.28-3.07 (m, 4H), 2.74-2.58 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 1H), 0.81-0.64 (m, 3H).
194		493.1	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.81-7.78 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 4H), 6.32 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.7H), 4.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.4H), 4.16-4.15 (m, 0.3H), 4.07 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 0.7H), 3.82 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.6 Hz, 0.7H), 3.65(t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 0.3H), 3.37-3.34 (m, 0.4H), 3.14-3.10 (m, 0.7H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.60-2.44 (m, 1H), 2.40-2.16 (m, 1H), 1.80-1.78 (m, 0.3 H), 1.61-1.53 (m, 1.7H), 0.86 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), .

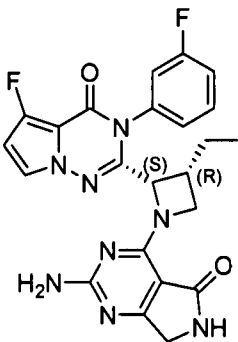
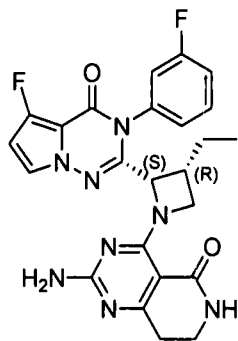
201		402.1	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.55-7.44(m, 2H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.65 (br, 1H), 6.39 (brs, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 1.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
206		541.0	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 0.5H), 7.62-7.38 (m, 4H), 7.34-7.28 (m, 0.5H), 7.13 (t, J = 37.1 Hz, 1.5H), 6.48 (s, 0.5H), 5.34 (s, 0.5H), 5.06 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.54 (d, J = 54.3 Hz, 1H), 4.34(s, 0.5H), 4.15 (s, 1.5H), 4.02 (d, J = 61.2 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 97.0 Hz, 1.5H), 1.48 (d, J = 26.0 Hz, 9H).
207		450.0	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.56-7.44 (m, 2H), 7.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.99 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

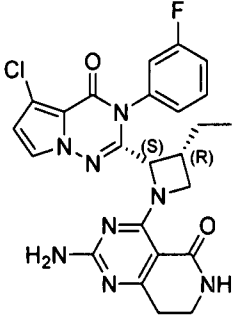
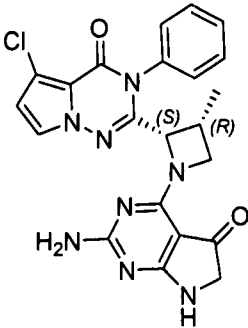
208		450.0	¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.42(m, 1H), 7.39-7.27 (m, 4H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.98(s, 2H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
83		475.4	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.59-7.49 (m, 1H), 7.33 (br, 5H), 6.72-6.55 (m, 1H), 4.66 (brs, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
148		485.1	¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.40(m, 4H), 7.21-7.00 (m, 1H), 6.59-6.28(m, 1H), 5.38-4.85 (m, 4H), 4.67-4.30 (m, 3H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.20-3.89 (m, 1H), 2.54-2.16 (m, 2H).
151		555.2	¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 7.77-7.52 (m, 4H), 7.49-7.21 (m, 2H), 6.51 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 4.73-4.27 (m, 2H), 4.24-4.10 (m, 2H), 2.90-2.48 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.77 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

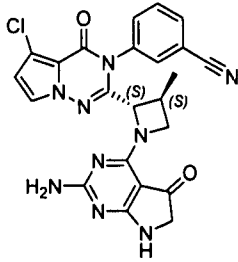
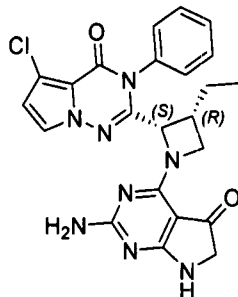
152	 The structure shows a pyrazolo[1,5-a]pyridine system. At position 7, there is a 4-chlorophenyl group. At position 8, there is a 3-fluorophenyl group. The nitrogen at position 6 is connected to a side chain containing a 1-(tert-butyl)-1H-imidazo[4,5-d]imidazole-2-sulfonamide moiety through a chiral auxiliary (S).	559.0	¹ H NMR(500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.66-7.53(m, 1H), 7.52-7.30 (m, 3H), 7.27-7.09 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.32-5.02 (m, 2H), 4.51-4.24 (m, 1H), 4.18 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.66-2.18 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).
204	 The structure shows a pyrazolo[1,5-a]pyridine system. At position 7, there is a 4-chlorophenyl group. At position 8, there is a phenyl group. The nitrogen at position 6 is connected to a side chain containing a 1-(tert-butyl)-1H-imidazo[4,5-d]imidazole-2-sulfonamide moiety through a chiral auxiliary (S).	477.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.36 (brs, 1H), 1.06-0.97 (m, 1H), 0.67-0.59 (m, 4H).
205	 The structure shows a pyrazolo[1,5-a]pyridine system. At position 7, there is a 4-chlorophenyl group. At position 8, there is a phenyl group. The nitrogen at position 6 is connected to a side chain containing a 1-(tert-butyl)-1H-imidazo[4,5-d]imidazole-2-sulfonamide moiety through a chiral auxiliary (S).	491.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.69-7.67(m, 1H), 7.62-7.52(m, 3H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.23 (brs, 1H), 4.26 (brs, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.18 (brs, 1H), 2.91 (brs, 1H), 2.76-2.75 (m, 1H), 2.52-2.49(m, 1H), 2.36 (brs, 1H), 1.07 (brs, 1H), 0.79 (brs, 1H), 0.66 (brs, 3H).

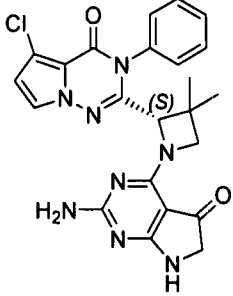
211		455.3	1H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.55-7.50 (m, 0.5H), 7.37-7.19 (m, 3.24H), 7.19-7.07 (m, 1H), 6.74 (s, 0.5H), 6.72 (s, 0.4H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 3H).
212		455.3	1H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.55-7.49 (m, 0.5H), 7.35-7.21 (m, 3.2H), 7.18-7.07 (m, 1H), 6.74 (s, 0.5H), 6.72 (s, 0.4H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 3H).
213		499.0	1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.77-7.52 (m, 4H), 7.49-7.21 (m, 2H), 6.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.73-4.27 (m, 2H), 4.24-4.10 (m, 2H), 2.90-2.48 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.77 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
214		503.0	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.78-7.47 (m, 1H), 7.44-7.20 (m, 3H), 6.93 (s, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.10-4.60 (m, 1H), 4.25-4.03 (m, 2H), 4.01-3.79 (m, 3H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.32-2.11 (m, 1H).

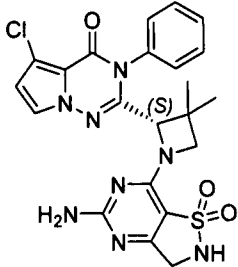
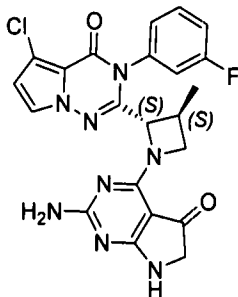
216		512.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.76-7.70 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 0.3H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.26-7.25 (m, 0.7H), 6.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 4.97 (d, J = 8.4 Hz, 0.3H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 0.3H), 3.15-3.09 (m, 0.7H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.54-2.36 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H).
217		531.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78-7.75 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.47 (brs, 1H), 4.52 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.98 (brs, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.54 (d, J = 16.4 Hz, 1H).

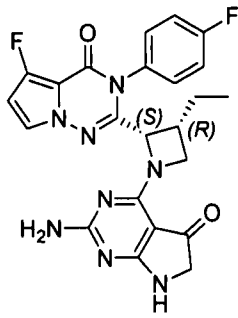
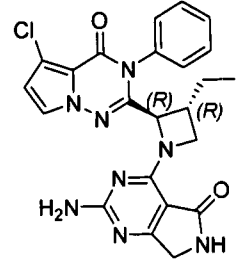
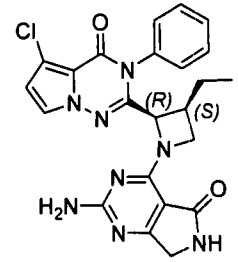
219		479.2	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80-7.74 (m, 0.7H), 7.64-7.53 (m, 1.3H), 7.37-7.30 (m, 1.3H), 7.22-7.15 (m, 1.7H), 6.33-6.27 (m, 1H), 5.63-5.55 (m, 0.7H), 5.06-4.98 (m, 0.3H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 1.85-1.53 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 3H).
220		493.2	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63-7.55 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 1.4H), 7.21-7.08 (m, 1.6H), 6.35-6.32 (m, 1H), 5.61-5.54 (m, 0.6H), 5.03-4.94 (m, 0.4H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 0.6H), 3.67-3.62 (m, 0.4H), 3.14-3.11 (m, 0.6H), 2.85-2.70 (m, 1.4H), 2.55-2.22 (m, 2H), 1.87-1.56 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 3H).

222		509.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 0.3H), 7.35-7.32 (m, 1.7H), 7.19-7.10 (m, 1H), 6.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.61(d, J = 8.4 Hz, 0.3H), 5.56 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 5.00 (d, J = 8.8 Hz, 0.2H), 4.95 (d, J = 8.8 Hz, 0.2H), 4.16-4.12 (m, 0.3H), 4.07 (t, J = 8.0 Hz, 0.7H), 3.83-3.80 (m, 0.7H), 3.65(t, J = 8.4 Hz, 0.4H), 3.40-3.34 (m, 0.3H), 3.15-3.09 (m, 0.7H), 2.89-2.68(m, 2H), 2.59-2.34(m, 1.7H), 2.22-2.15 (m, 0.3H), 1.85-1.75 (m, 0.3H), 1.66-1.53 (m, 1.7H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
224		462.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03-7.22 (m, 8H), 6.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.14(t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.71-3.58 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 2H), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

225		487.9	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.28-7.73 (m, 4H), 7.58-7.49 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.23-7.09 (s, 1H), 6.64-6.53 (s, 1H), 6.32-6.16 (s, 2H), 3.68-3.49 (m, 3H), 4.84-4.65 (s, 1H), 4.43-4.25 (s, 1H), 2.83-2.69 (s, 1H), 0.84-0.70 (s, 3H).
226		477.0	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 0.5H), 7.67-7.29 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 1.5H), 6.52-6.46 (m, 0.5H), 6.43 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 0.5H), 5.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.5H), 5.24-4.86 (m, 3.5H), 4.52-4.22 (m, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 0.5H), 3.86-3.54 (m, 3H), 2.46-2.28 (m, 1.5H), 1.91-1.73 (m, 0.5H), 0.93-0.74 (m, 3.5H). (旋轉異構體混合物)

227		477.0	¹ H NMR(500 MHz, CDCl ₃) δ 8.35-7.98 (m, 1.25H), 7.62-7.39 (m, 3.5H), 7.35-7.26(m, 1H), 7.26-7.21 (m, 0.25 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 0.75H), 6.49 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 0.25H), 6.42 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 0.75H), 5.44 (s, 0.75H), 5.32 (s, 0.25H), 5.29(s, 0.75H), 5.10 (s, 1.5H), 5.00 (s, 0.5H), 4.76 (s, 0.25H), 4.46 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 0.25H), 3.95 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 0.25H), 3.88-3.76 (m, 1.25H), 3.76-3.57 (m, 2.5H), 1.22 (s, 0.75H), 1.16 (s, 2.25H), 0.80 (s, 0.75H), 0.73 (s, 2.25H).
-----	---	-------	--

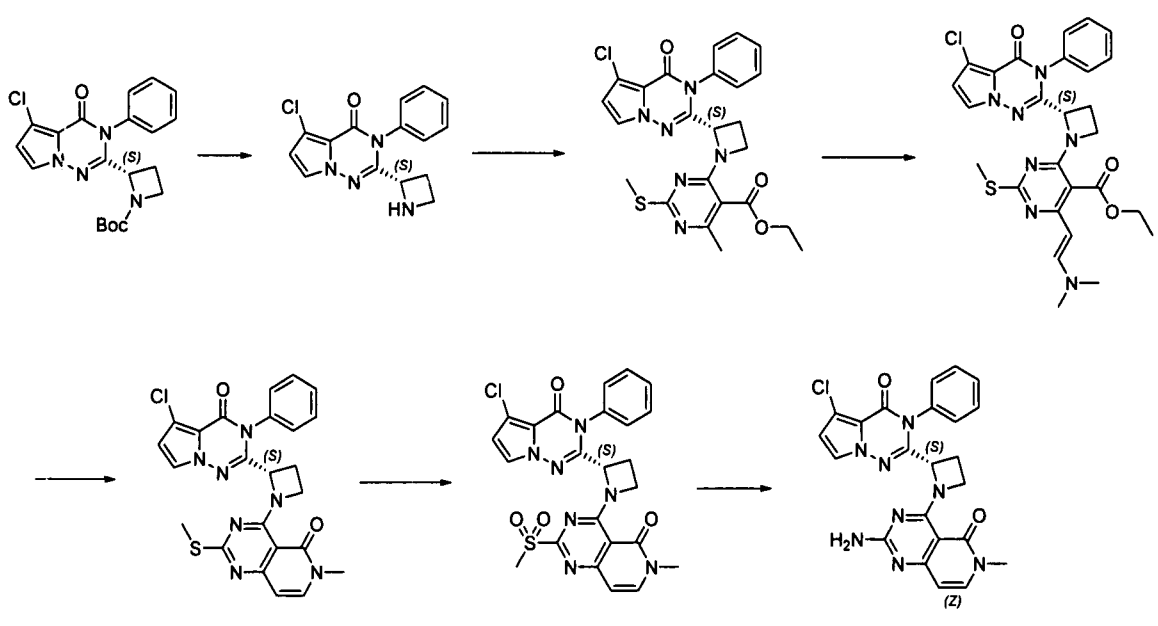
228		513.0	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 0.5H), 7.62-7.45 (m, 3H), 7.43-7.36 (m, 0.5H), 7.32 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 0.5H), 7.25-7.16 (m, 1.5H), 6.49 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 0.5H), 6.44 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 0.5H), 5.22 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 1.5H), 4.74 (d, <i>J</i> = 20.3 Hz, 1.5H), 4.30-4.03 (m, 3.0H), 3.94 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 0.5H), 3.65 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 0.5H), 1.23 (s, 2H), 1.20 (s, 1H), 0.89 (s, 2H), 0.82 (s, 1H).
229		481.0	¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.74(m, 1H), 7.62-7.46 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.07-6.92 (m, 1H), 6.43 (d, <i>J</i>=2.9 Hz, 1H), 5.26-5.13 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.86-3.47 (m, 3H), 2.49-2.31 (m, 1H), 0.85-0.59 (m, 3H).

230		478.9	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09-7.67 (two m, 1H), 7.50-7.21 (m, 4H), 6.45-6.20 (two broad, 1H), 5.65-4.94 (two d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.44-3.49 (m, 4H), 2.49-2.27 (m, 1H), 1.93-1.53 (m, 2H), 0.98-0.74 (m, 3H).
231		477.2	¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.70-7.52 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.58-6.40 (broad, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.31-4.17 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.64 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 2.46-2.29 (broad, 1H), 1.13-0.93 (m, 1H), 0.76-0.49 (m, 4H).
232		477.2	¹ H NMR(600 MHz, CD ₃ OD) δ 7.98-7.68(m, 1H), 7.66-7.7 (m, 5H), 6.63-6.40 (two broad, 1H), 5.60 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 0.6H), 5.02 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 0.4H), 4.32-3.67 (m, 4H), 2.42-2.20 (broad, 1H), 1.83-1.47 (m, 2H), 0.96-0.78 (m, 3H).

實施例 3

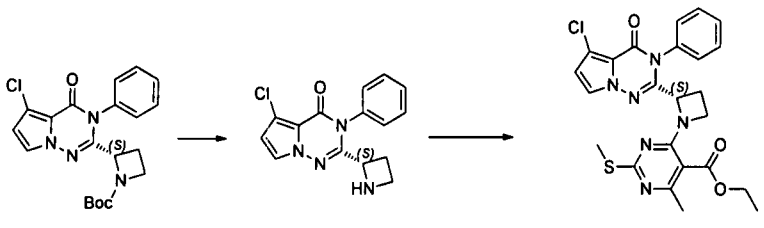
化合物 7：(S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-甲基吡啶

并[4,3-*d*]嘧啶-5(6*H*)-酮



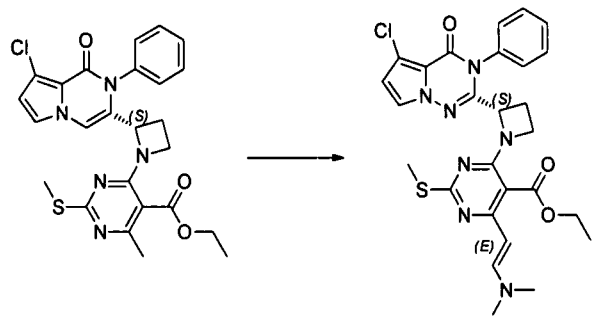
化合物 7

步驟 3.1：(S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯



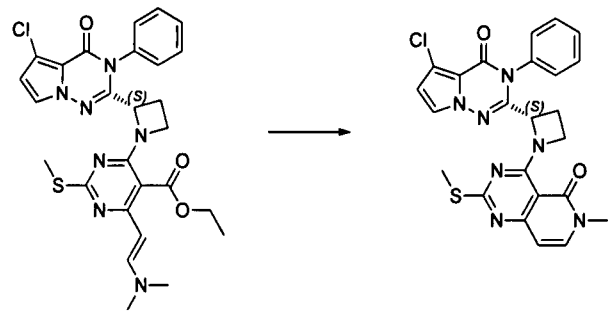
將中間體 III-A1(1 克，2.5 毫莫耳)溶於濃鹽酸(2 毫升)和甲醇(4 毫升)的混合溶液中，在室溫攪拌 30 分鐘，然後濃縮。將殘留物溶於乙醇(20 毫升)和 DIEA(0.97 克，7.5 毫莫耳)中，再加入 4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1 克，2.5 毫莫耳)，在室溫攪拌 1 小時，然後濃縮乾，經快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(1.23 克)。收率：96%。MS (ESI)：計算值 C₂₄H₂₃ClN₆O₃S 510.12，*m/z* 實測值 511.1(M+1)⁺。

步驟 3.2：(S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-(2-(二甲胺基)乙烯基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯



將 (S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.23 克，2.41 毫莫耳)溶於 DMF(10 毫升)中，加入 1-第三丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲烷二胺(838 毫克，4.82 毫莫耳)，然後 100 度攪拌過夜，濃縮乾，得到標題化合物粗製品(1.36 克)，直接用於下一步反應。

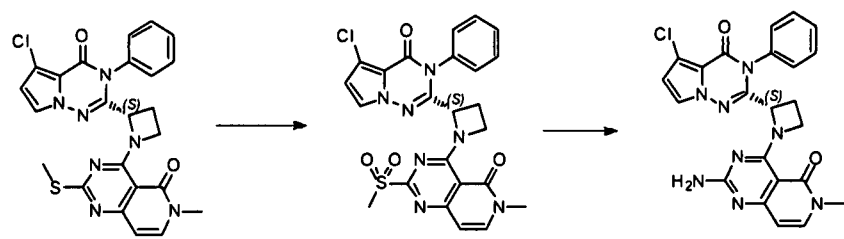
步驟 3.3：(S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5(6*H*)-酮



向上述粗製品(1.36 克，約 2.41 毫莫耳)和 EtOH(15 毫升)的懸浮液中，加入甲胺的乙醇溶液(28%，10 毫升)。混合物回流過夜，濃縮除去部分溶劑，過濾析出的沉澱，得固體標題化合物(930 毫克)。兩步收率：76%。MS (ESI)：

計算值 $C_{24}H_{20}ClN_7O_2S$ 505.11， m/z 實測值 $506.0(M+1)^+$ 。

步驟 3.4：(S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5(6*H*)-酮

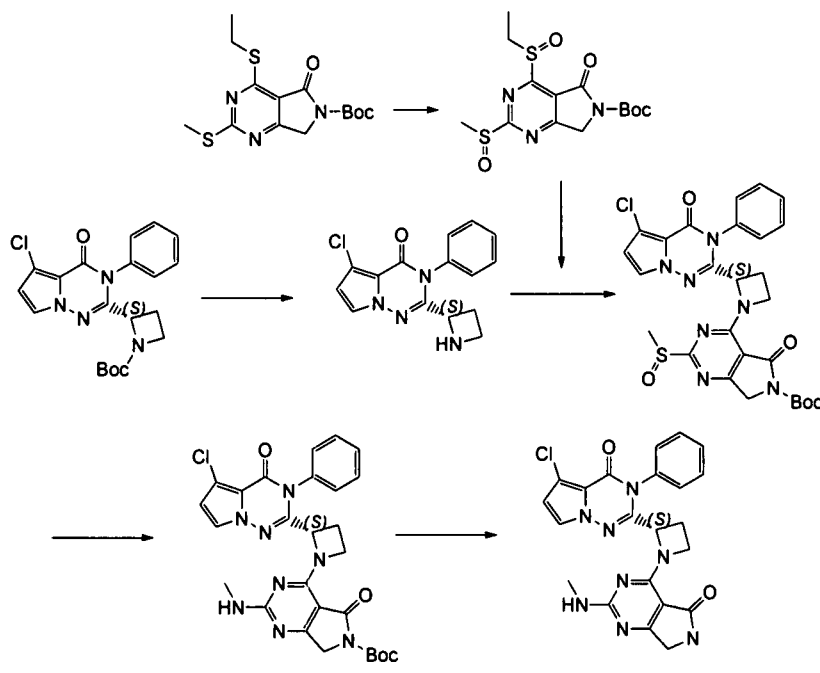


將 (S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[1,2-*f*][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-5(6*H*)-酮(870 毫克，1.72 毫莫耳)溶於二氯甲烷(30 毫升)中，加入 *m*-CPBA(77%，811 毫克，3.61 毫莫耳)。混合物在室溫攪拌 3 小時，然後通入氨氣 5 分鐘，再濃縮乾。將殘留物溶於二氧六環(20 毫升)和氨水(7 毫升)中，然後在 100 度攪拌 4 小時，濃縮乾，經快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(550 毫克)。收率：67%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78-7.34 (m, 7H), 6.63-6.50 (m, 3H), 5.95-5.92 (m, 1H), 5.52 (brs, 0.3H), 4.75 (brs, 0.7H), 4.61 (brs, 0.7H), 4.12 (brs, 0.3H), 3.81 (brs, 0.3H), 3.59 (brs, 0.7H), 3.19 (s, 3H), 2.47-2.30 (m, 1H), 2.09 (brs, 0.3H), 1.75 (brs, 0.7H). MS(ESI)：計算值 $C_{23}H_{19}ClN_8O_2$ 474.13， m/z 實測值 $475.1(M+1)^+$ 。

實施例 4

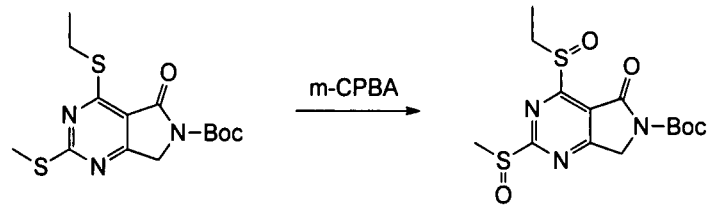
化合物 131：(S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-2-(甲胺基)-6,7-

二氫-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-5-酮



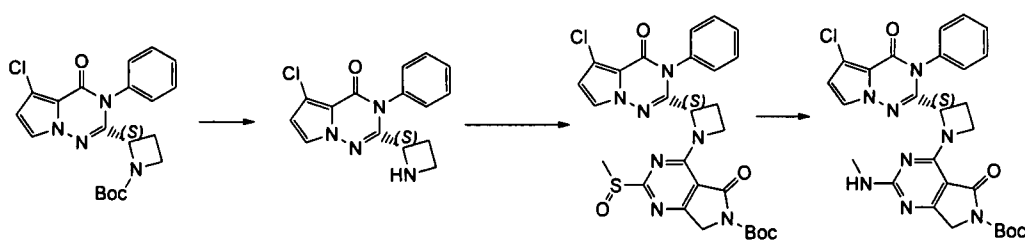
化合物 131

步驟 4.1：4-(乙基亞磺醯基)-2-(甲基亞磺醯基)-5-氧代-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-6(7*H*)-甲酸第三丁酯



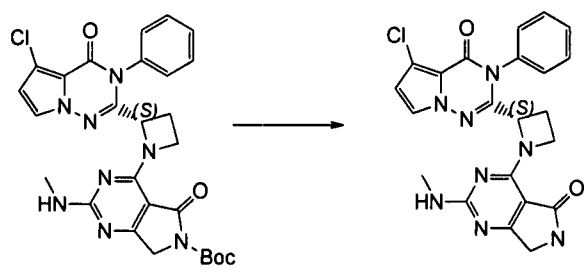
將中間體 I-8(68 毫克，0.2 毫莫耳)溶於二氯甲烷(6 毫升)中，加入 *m*-CPBA(98 毫克，0.44 毫莫耳)。反應混合物室溫攪拌 1 小時，然後直接用於下一步反應。MS(ESI)：計算值 C₁₄H₁₉N₃O₅S₂ 373.08，*m/z* 實測值 746.7 (2*M*+1)⁺。

步驟 4.2：(*S*)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-2-(甲胺基)-5-氧代-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-6(7*H*)-甲酸第三丁酯



將中間體 II-1(80 毫克，0.2 毫莫耳)溶於甲醇(2 毫升)中，再加入濃鹽酸(2 毫升)。混合物濃縮乾，殘留物溶解在二氧六環(4 毫升)中，然後加入 DIEA(78 毫克，0.6 毫莫耳)，再加入上述步驟 4.1 的反應混合物。反應液在室溫下攪拌 3 小時，然後加入甲胺的乙醇溶液(1 毫升，27%-32%)。混合物在室溫下攪拌過夜。反應結束後，加入乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉溶液稀釋。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮乾。殘留物經快速柱層析分離純化得到固體標題化合物(45 毫克)。收率：40%。MS(ESI)：計算值 $C_{27}H_{27}ClN_8O_4$ 562.18， m/z 實測值 563.3(M+1)⁺。

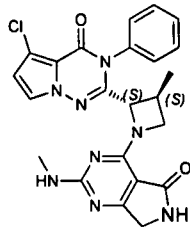
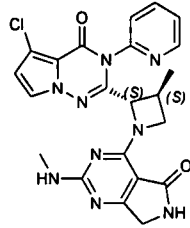
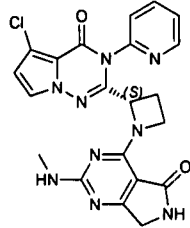
步驟 4.3：(S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-2-(甲胺基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮

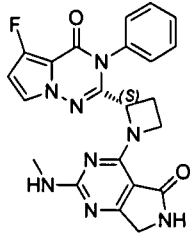


將 (S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-2-(甲胺基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6(7H)-甲酸第三丁酯(45 毫克，0.08 毫莫耳)溶於三氟乙酸(1 毫升)中，然後濃縮乾。將殘

留物溶於甲醇(2 毫升)，用碳酸氫鈉中和至 PH=7-8。混合物過濾，濾液濃縮乾，經快速柱層析分離純化得到固體標題化合物(25 毫克)。收率：68%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 (brs, 1H), 7.64-7.49 (m, 3H), 7.36-7.25 (m, 2H), 6.51 (brs, 1H), 5.41 (brs, 1H), 4.19 (brs, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.04-3.94 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.38 (brs, 1H), 2.24 (brs, 1H). MS(ESI)：計算值 C₂₂H₁₉ClN₈O₂ 462.13，m/z 實測值 463.2 (M+1)⁺。

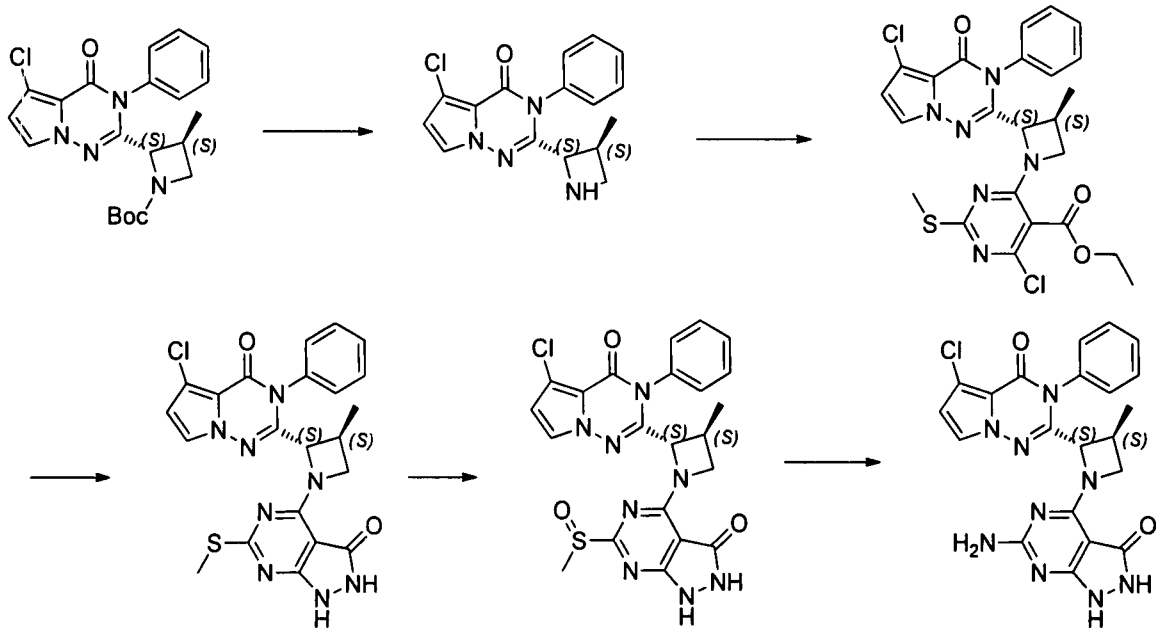
以下化合物是按照**化合物 131**的操作方法，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到：

化合物 編號	結構式	MS (M+1) ⁺	NMR
129		477.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.77 (brs, 1H), 7.64-7.52 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.27 (brs, 1H), 6.47 (brs, 1H), 5.15 (brs, 1H), 4.29 (brs, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.59 (brs, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.56 (brs, 1H), 0.64 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
156		478.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69 (dd, <i>J</i> = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (brs, 1H), 7.86 (brs, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.91 (brs, 1H), 4.36 (brs, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.58 (brs, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.71 (brs, 1H), 0.84 (brs, 3H).
157		464.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.63 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.78 (brs, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.35 (brs, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.21 (brs, 1H), 4.32-4.00 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.51 (brs, 1H), 2.40 (brs, 1H).

186		447.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.70 (brs, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.41 (brs, 1H), 4.19 (br, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.02-3.92 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.37 (brs, 1H), 2.30-2.14 (m, 1H).
-----	---	-------	---

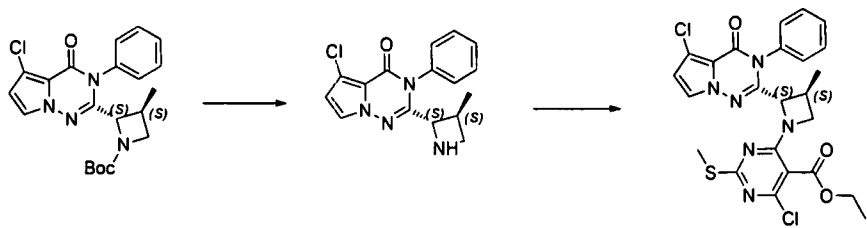
實施例 5

化合物 123：6-氨基-4-((2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3(2*H*)-酮



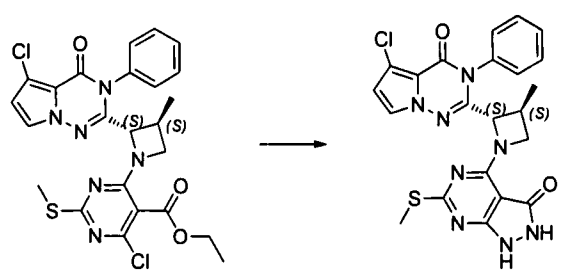
化合物 123

步驟 5.1：4-氯-6-((2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯



向中間體 **III-B1**(124 毫克，0.3 毫莫耳)的甲醇(2 毫升)溶液中，滴加 1 毫升濃鹽酸，混合物濃縮乾，將殘留物溶解在 5 毫升乙醇中，然後加入 DIEA(116 毫克，0.9 毫莫耳)和 4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(80 毫克，0.3 毫莫耳)，反應液在室溫攪拌 3 小時。反應結束後，混合物濃縮乾，用快速柱層析分離純化，得固體標題化合物(163 毫克)。MS(ESI)：計算值 $C_{24}H_{22}Cl_2N_6O_3S$ 544.1， m/z 實測值 545.3($M+1$)⁺。

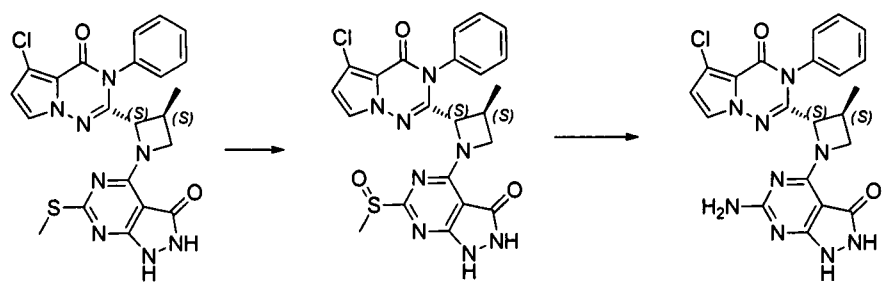
步驟 5.2：4-((2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-(甲硫基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3(2*H*)-酮



在 4-氯-6-((2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(163 毫克，0.3 毫莫耳)的乙醇(10 毫升)溶液中，加入硫酸脲(40 毫克，0.3 毫莫耳)和 3 毫升的 DIEA，反應液在 100 度攪拌過夜，然後濃縮乾。殘留物用快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(148 毫

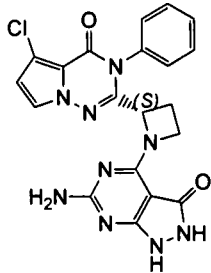
克)。MS(ESI)：計算值 $C_{22}H_{19}ClN_8O_2S$ 494.1， m/z 實測值 495.2(M+1)⁺。

步驟 5.3：6-胺基-4-((2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3(2*H*)-酮



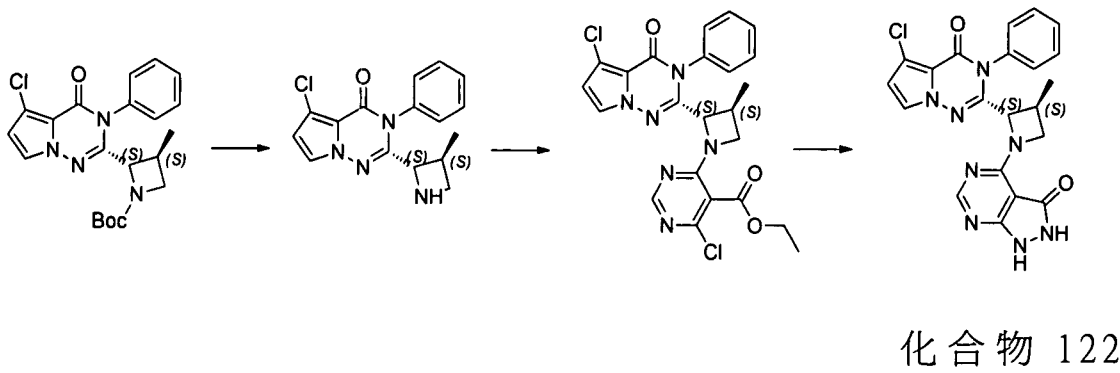
將間氯過氧苯甲酸(87 毫克，0.39 毫莫耳)加入到 4-((2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6-(甲硫基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-3(2*H*)-酮(148 毫克，0.3 毫莫耳)的乾燥二氯甲烷(5 毫升)溶液中，反應液在室溫攪拌 0.5 小時，然後濃縮乾，將殘留物溶解在 10 毫升二氧六環中，通入氨氣 10 分鐘，然後密封，在 100 度下加熱攪拌過夜。反應結束後，混合物濃縮乾，用快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(15 毫克)。收率：10.8%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 4H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.64-6.44(m, 3H), 5.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 0.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS(ESI)：計算值 $C_{21}H_{18}ClN_9O_2$ 463.1， m/z 實測值 464.2(M+1)⁺。

以下化合物是按照**化合物 123**的操作方法，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到：

化合物編號	結構式	MS (M+1) ⁺	NMR
120		450.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.78-7.73 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.57-6.28 (m, 3H), 5.31-5.24 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H).

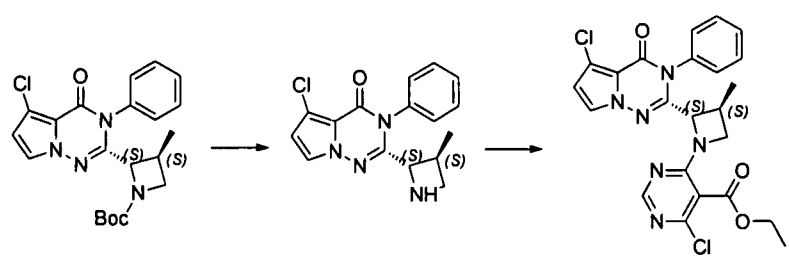
實施例 6

化合物 122：4-((2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-3(2*H*)-酮



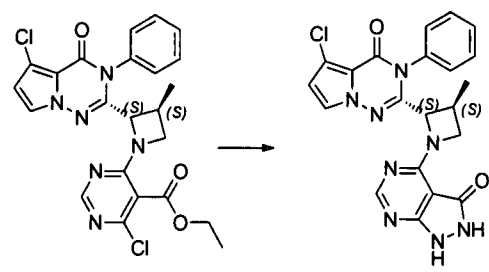
步驟 6.1：4-氯-6-((2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)嘧

啖-5-甲酸乙酯



將中間體 III-B1(82 毫克，0.2 毫莫耳)溶於 2 毫升甲醇溶液中，加入 1 毫升濃鹽酸，濃縮。將殘留物溶解在 5 毫升乙醇中，然後加入 DIEA(78 毫克，0.6 毫莫耳)和 4,6-二氯啖-5-甲酸乙酯(44 毫克，0.2 毫莫耳)，室溫攪拌 2 小時，反應結束後，混合物濃縮，用快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(99 毫克)。MS (ESI)：計算值 $C_{23}H_{20}Cl_2N_6O_3$ 498.1， m/z 實測值 499.3($M+1$)⁺。

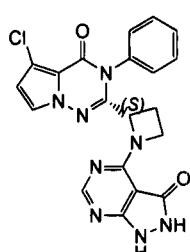
步驟 6.2：4-((2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-1*H*-吡啶并[3,4-*d*]啖-3(2*H*)-酮



將 4-氯-6-((2*S*,3*S*)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)啖-5-甲酸乙酯(99 毫克，0.2 毫莫耳)溶於乙醇(10 毫升)中，加入硫酸肼(52 毫克，0.4 毫莫耳)和 DIEA(52 毫克，0.4 毫莫耳)，反應液在 100 度下攪拌過夜，反應結束後，混合物濃縮乾，用快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(80

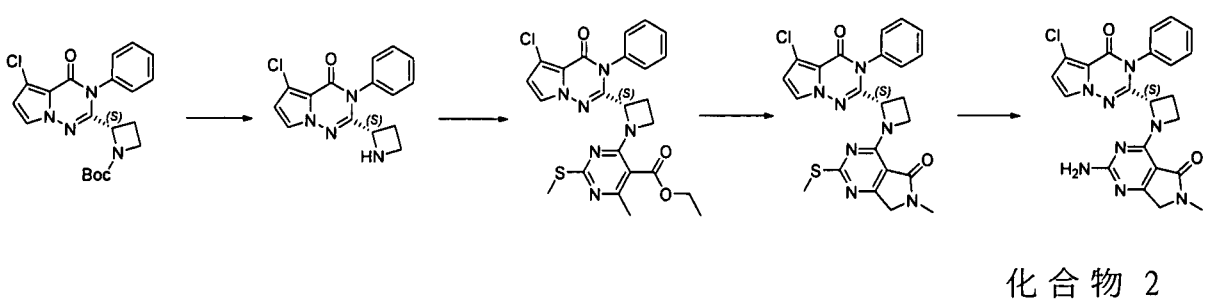
毫克)收率：98%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.21 (brs, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.33 (brs, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 2.59 (brs, 1H), 0.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI): 計算值 C₂₁H₁₇ClN₈O₂ 448.1, m/z 實測值 449.2(M+1)⁺。

以下化合物是按照化合物 122 的操作方法，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到：

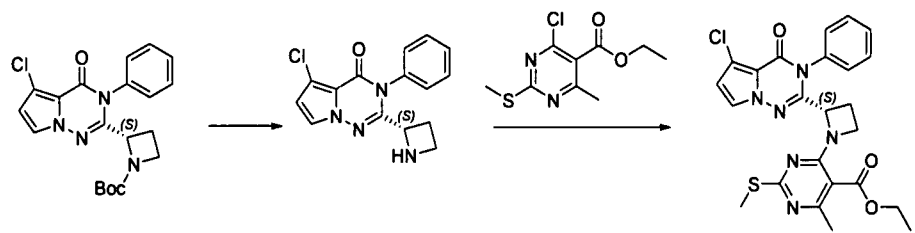
化合物 編號	結構式	MS (M+1) ⁺	NMR
121		435.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.00-7.88 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.37-7.21 (m, 2H), 6.45 (brs, 1H), 5.58 (brs, 1H), 4.32-4.03 (m, 2H), 2.47-2.11 (m, 2H).

實施例 7

化合物 2：(S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-5-酮

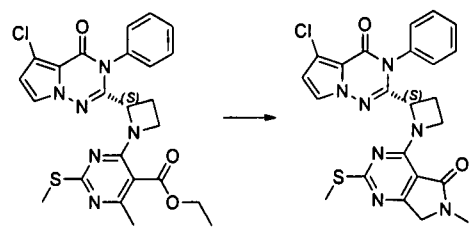


步驟 7.1：(S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯



將中間體 III-A1(400 毫克，1 毫莫耳)溶解在甲醇(4 毫升)中，加入濃鹽酸(4 毫升)。反應混合物在 50 度條件下濃縮乾，所得殘留物溶解在 20 毫升正丁醇中，加入 N,N-二異丙基乙胺(1 毫升)和 4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(246 毫克，1 毫莫耳)。混合物在室溫下反應 2 小時後，蒸乾溶劑，所得殘留物藉由快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(500 毫克)。收率：97.8%。MS (ESI)：計算值 C₂₄H₂₃ClN₆O₃S 510.12，m/z 實測值 511.1(M+1)⁺。

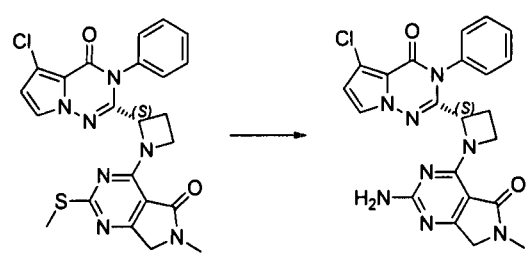
步驟 7.2：(S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-甲基-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-5-酮



將 (S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(102 毫克，0.2 毫莫耳)溶解在二氧六環(20 毫升)中，加入二氧化硒(110 毫克，1 毫莫耳)。反應混

合物回流過夜，然後過濾。濾液濃縮乾後，所得殘留物溶解在二氯甲烷(1 毫升)和甲醇(1 毫升)的混合溶液中，加入甲胺(31 毫克，1 毫莫耳)。混合物在室溫下反應 30 分鐘，然後加入氰基硼氫化鈉(62 毫克，1 毫莫耳)，在室溫下繼續反應過夜，然後濃縮乾，藉由快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(80 毫克)。收率：81.6%。MS (ESI)：計算值 $C_{23}H_{20}ClN_7O_2S$ 493.11， m/z 實測值 494.2 ($M+1$)⁺。

步驟 7.3：(S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-甲基-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-5-酮

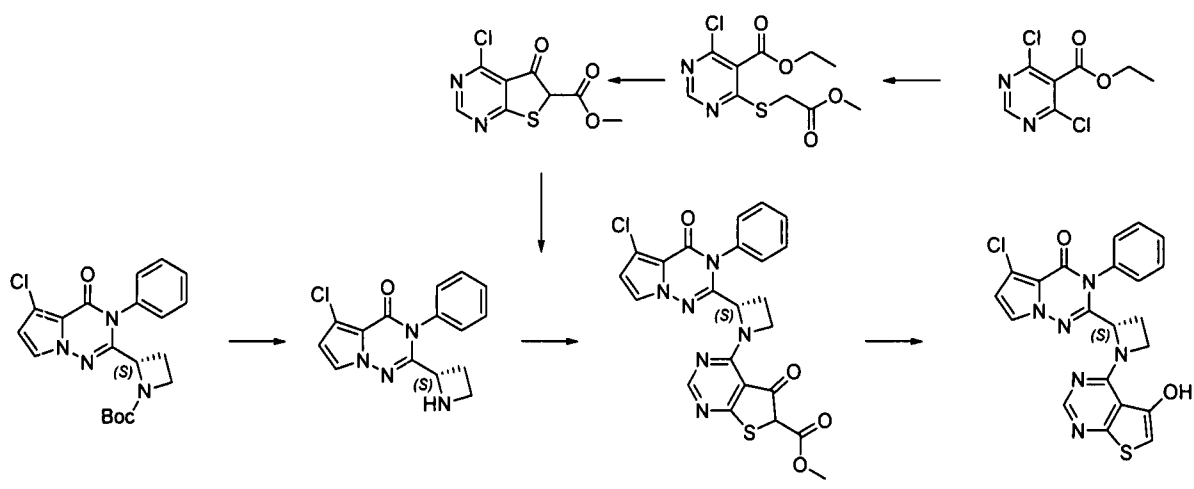


將 (S)-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-甲基-2-(甲硫基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-5-酮(80 毫克，0.16 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(10 毫升)中，加入間氯過氧苯甲酸(70%，200 毫克，0.8 毫莫耳)。混合物在室溫反應 30 分鐘，然後往反應液中通入氨氣。將所得沉澱過濾，濾液濃縮乾。所得殘留物溶解在 0.5 莫耳每升氨的二氧六環溶液(20 毫升)中，然後將反應液置於封管中，在 130 度條件下反應過夜。混合物濃縮乾後，藉由快速柱層析分離純化，得到固體標題化合物(40 毫克)。收率：53%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.78 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.47 (s,

1H), 5.44 (brs, 1H), 4.15-3.97 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.34 (brs, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H). MS(ESI) : 計算值 C₂₂H₁₉ClN₈O₂ 462.13 , m/z 實測值 463.3(M+1)⁺。

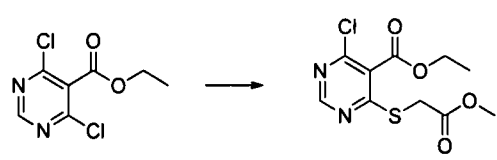
實施例 8

化合物 171 : (S)-5-氯-2-(1-(5-羥基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-2-基)-3-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-4(3H)-酮



化合物 171

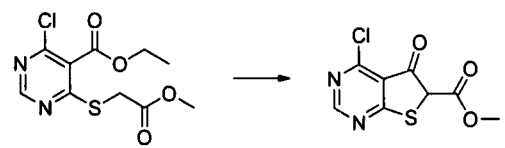
步驟 8.1 : 4-氯-6-((2-甲氧基-2-氧代乙基)硫代)嘧啶-5-甲酸乙酯



將 4,6-二氯嘧啶-5-甲酸乙酯(663 毫克, 3 毫莫耳)溶解在 15 毫升乙腈中, 加入 2-巯基乙酸甲酯(318 毫克, 3 毫莫耳)和碳酸鉀(414 毫克, 3 毫莫耳)後室溫反應 2 小時, 反應液用乙酸乙酯稀釋後, 有機相依次用水和飽和食鹽水洗滌, 然後用硫酸鈉乾燥。有機相濃縮乾後得到油狀標題化合物(900 毫克)。收率: 100%。MS(ESI): 計算值 C₁₀H₁₁ClN₂O₄S

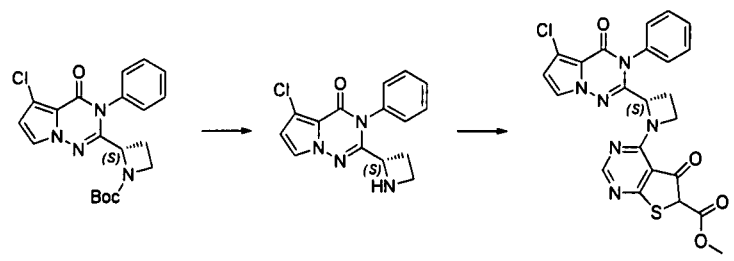
290.01， m/z 實測值 290.9(M+1)⁺。

步驟 8.2: 4-氯-5-氧代-5,6-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯



將 4-氯-6-((2-甲氧基-2-氧代乙基)硫代)嘧啶-5-甲酸乙酯(900 毫克， 3 毫莫耳)溶解在 30 毫升甲醇中，加入甲醇鈉(405 毫克， 7.5 毫莫耳)後室溫反應過夜。過濾收集沉澱物得到固體標題化合物粗製品(700 毫克)。收率： 95%。
MS(ESI)： 計算值 C₈H₅ClN₂O₃S 244.65， m/z 實測值 244.9(M+1)⁺。

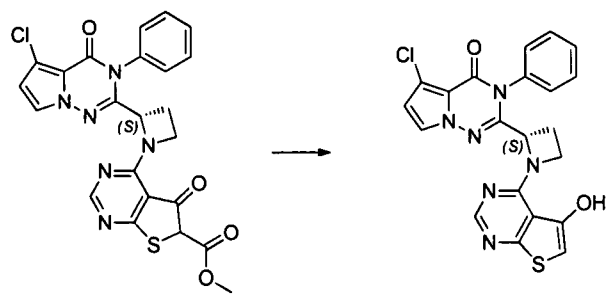
步驟 8.3： 4-((S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-5-氧代-5,6-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯



將中間體 III-A1(200 毫克， 0.5 毫莫耳)溶解在 2 毫升濃鹽酸和 4 毫升甲醇中，室溫攪拌 30 分鐘後濃縮乾，所得殘留物溶解在 10 毫升乙醇中，加入 DIEA(194 毫克， 1.5 毫莫耳)和 4-氯-5-氧代-5,6-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(122 毫克， 0.5 毫莫耳)後室溫反應過夜。反應液濃縮乾，殘留物藉由快速柱層析分離純化得到固體標題化合物(230 毫克)。收率： 90%。MS(ESI)： 計算值 C₂₃H₁₇ClN₆O₄S

508.07， m/z 實測值 509.1(M+1)⁺。

步驟 8.4：(S)-5-氯-2-(1-(5-羥基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氮雜環丁烷-2-基)-3-苯基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-4(3H)-酮



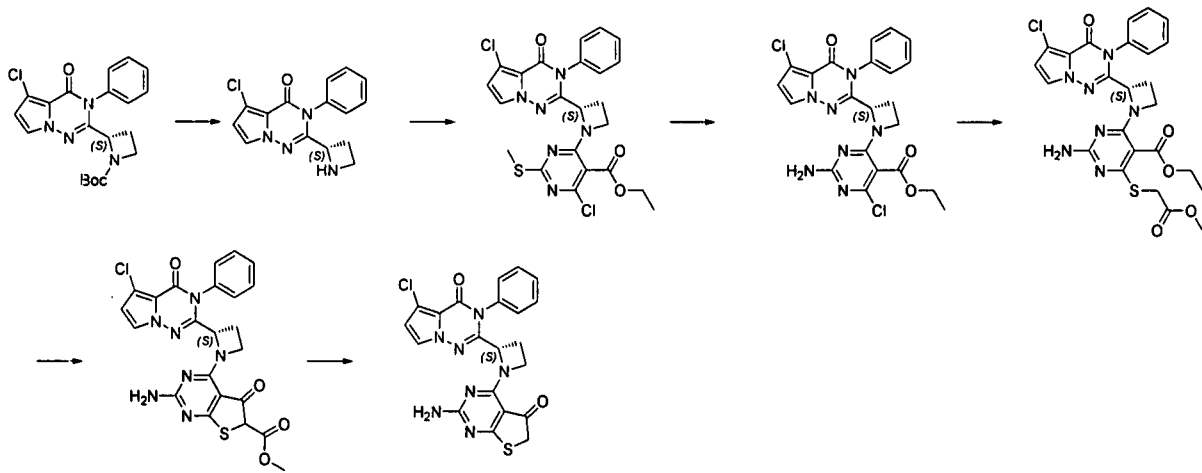
化合物 171

將 4-((S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-5-氧代-5,6-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(100 毫克，0.2 毫莫耳)溶解在 3 毫升 DMSO 中，加入 200 毫克氯化鈉和 0.1 毫升水後 150 度反應 2 小時。反應液冷卻至室溫後用乙酸乙酯稀釋，有機相依次用水和飽和食鹽水洗滌，硫酸鈉乾燥後濃縮乾，所得殘留物藉由製備 TLC 分離純化得到固體標題化合物(15 毫克)。收率：17%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 0.7H), 8.28 (s, 0.3H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 0.7H), 7.64-7.55 (m, 4H), 7.41 (brs, 0.3H), 7.35-7.31 (m, 1.3H), 7.28 (d, J = 3.2 Hz, 0.7H), 6.54-6.52 (m, 0.3H), 6.50 (d, J = 3.2 Hz, 0.7H), 5.67-5.64 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H)。MS(ESI)：計算值 C₂₁H₁₅ClN₆O₂S 450.07， m/z 實測值 451.3(M+1)⁺。

實施例 9

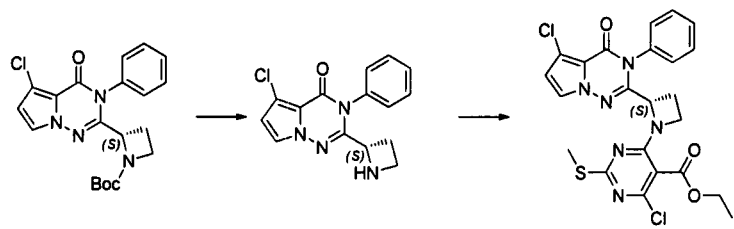
化合物 172：(S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫

吡咯并[2,1-f][1,2,4]三唑-2-基)氮雜環丁烷-1-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-5(6H)-酮



化合物 172

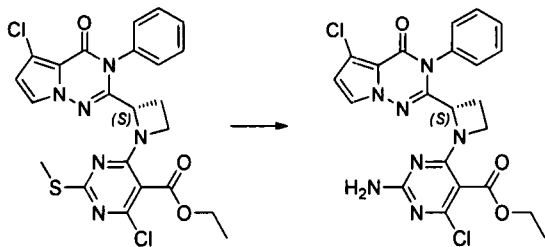
步驟 9.1：(S)-4-氯-6-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三唑-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯



將中間體 III-A1(2 克，5 毫莫耳)溶解在 4 毫升濃鹽酸和 8 毫升 MeOH 中，室溫攪拌 30 分鐘後濃縮乾。殘留物溶解在 40 毫升 EtOH 中，加入 DIEA(1.9 克，15 毫莫耳)和 4,6-二氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.3 克，5 毫莫耳)後室溫反應 2 小時。過濾收集沉澱物得到固體標題化合物(2 克)。收率：75%。MS(ESI)：計算值 $C_{23}H_{20}Cl_2N_6O_3S$ 530.07， m/z 實測值 531.1($M+1$)⁺。

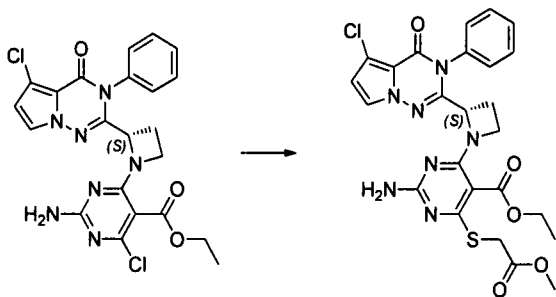
步驟 9.2：(S)-2-胺基-4-氯-6-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三唑-2-基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-

甲酸乙酯



將 (S)-4-氯 -6-(2-(5-氯 -4-氧代 -3-苯基 -3,4-二氫吡咯并 [2,1-f][1,2,4]三 吡 -2-基)氮雜環丁烷 -1-基)-2-(甲硫基)嘧啶 -5-甲酸乙酯(420 毫克， 0.79 毫莫耳)溶解在 40 毫升 DCM 中，加入 m-CPBA(77%)(355 毫克， 1.58 毫莫耳)後室溫反應 2 小時，零度條件下往反應液中通入 NH₃，反應液在零度條件下攪拌 30 分鐘後用 DCM 稀釋。有機相依次用 Na₂S₂O₃ 水溶液、NaHCO₃ 水溶液和飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄ 乾燥後蒸乾有機溶劑，藉由快速柱層析分離純化得到固體標題化合物(260 毫克)。收率：66%。MS(ESI)：計算值 C₂₂H₁₉Cl₂N₇O₃ 499.09， m/z 實測值 500.4(M+1)⁺。

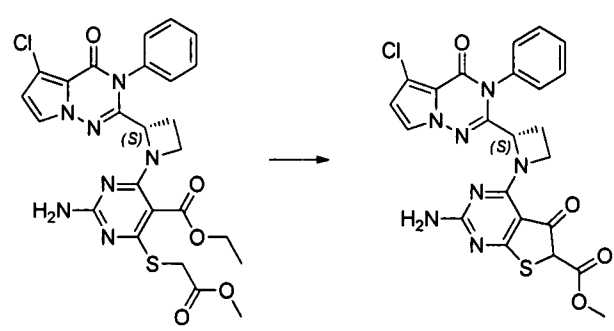
步驟 9.3：(S)-2-胺基 -4-氯 -6-(2-(5-氯 -4-氧代 -3-苯基 -3,4-二氫吡咯并 [2,1-f][1,2,4]三 吡 -2-基)氮雜環丁烷 -1-基)-6-((2-甲氧基 -2-氧代乙基)硫代)嘧啶 -5-甲酸乙酯



將 (S)-2-胺基 -4-氯 -6-(2-(5-氯 -4-氧代 -3-苯基 -3,4-二氫吡咯并 [2,1-f][1,2,4]三 吡 -2-基)氮雜環丁烷 -1-基)嘧啶 -5-甲酸乙酯(260 毫克， 0.52 毫莫耳)溶解在 10 毫升 CH₃CN 中，

依次加入 2-巯基乙酸甲酯(83 毫克，0.78 毫莫耳)和 K_2CO_3 (108 毫克，0.78 毫莫耳)後 100 度反應 4 小時。反應液用乙酸乙酯稀釋，有機相依次用水和飽和食鹽水洗滌後用 Na_2SO_4 乾燥。濃縮乾得到油狀標題化合物粗製品(350 毫克)，未純化直接用於下一步反應。MS(ESI)：計算值 $C_{25}H_{24}ClN_7O_5S$ 569.12， m/z 實測值 570.2($M+1$)⁺。

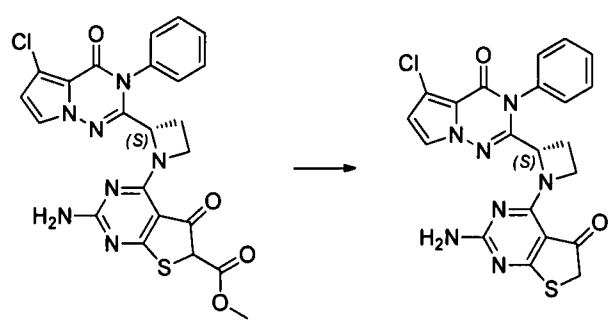
步驟 9.4：2-胺基-4-((S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-5-氧代-5,6-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯



將 (S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6-((2-甲氧基-2-氧代乙基)硫代)嘧啶-5-甲酸乙酯(350 毫克，0.52 毫莫耳)溶解在 20 毫升 MeOH 中，加入 NaOMe(140 毫克，2.6 毫莫耳)後室溫反應過夜。反應液倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有機相依次用水和飽和食鹽水洗滌後藉由 Na_2SO_4 乾燥。濃縮乾得到固體標題化合物粗製品(300 毫克)，未純化直接用於下一步反應。MS(ESI)：計算值 $C_{23}H_{18}ClN_7O_4S$ 523.08， m/z 實測值 524.2($M+1$)⁺。

步驟 9.5：(S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡-2-基)氮雜環丁烷-1-基)噻吩并[2,3-d]

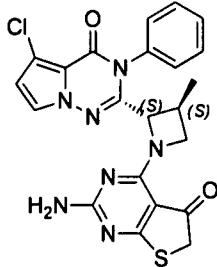
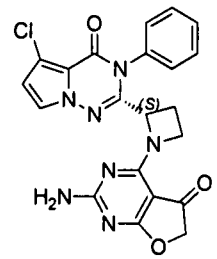
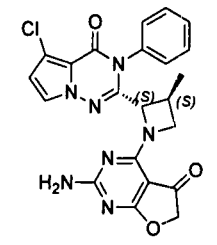
嘧啶-5(6H)-酮



化合物 172

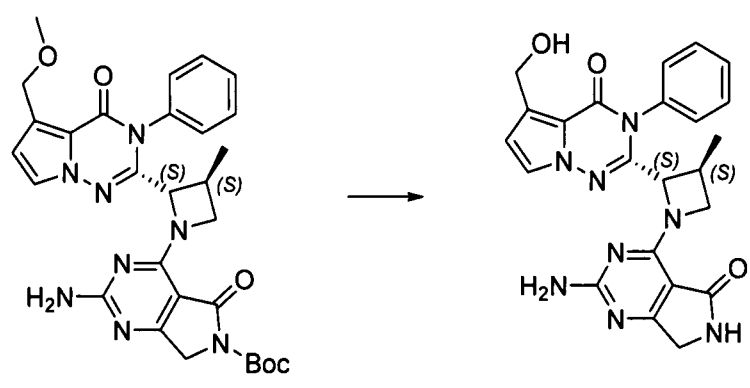
將 2-氨基-4-((S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-f][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-5-氧代-5,6-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯(300 毫克，0.52 毫莫耳)溶解在 40 毫升 DMSO 中，加入 NaCl(500 毫克)和水(0.12 毫升)後 150 度反應 3 小時。反應液倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有機相依次用水和飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄ 乾燥，濃縮乾後藉由快速柱層析分離純化得到固體標題化合物(50 毫克)。收率：21%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74-7.68 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.22 (s, 1.5H), 7.11 (brs, 0.5H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 0.4H), 6.59 (d, J = 2.8 Hz, 0.6H), 5.38-5.34 (m, 0.6H), 4.77-4.73 (m, 0.4H), 4.51-4.44 (m, 0.4H), 4.06-4.02 (m, 0.6H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 0.8H), 3.58 (s, 1.2H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 0.5H), 2.01-1.88 (m, 0.5H)。MS(ESI)：計算值 C₂₁H₁₆ClN₇O₂S 465.08，m/z 實測值 466.2(M+1)⁺。

以下化合物是按照化合物 172 的操作方法，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到：

化合物 編號	結構式	MS (M+1) ⁺	NMR
180		480.4	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.53 (brs, 1H), 0.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
202		450.1	¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD) δ 7.802-7.775 (m, 1H), 7.601-7.531 (m, 3H), 7.375 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.335-7.307 (m, 1H), 6.505 (d, J = 2.8Hz, 1H), 5.418-5.383 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 2H), 4.214-4.150 (m, 1H), 4.038-3.977(m, 1H), 2.464-2.388 (m, 1H), 2.311-2.196 (m, 1H).
203		464.4	¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD) δ 7.868-7.843 (m, 1H), 7.619-7.529(m, 3H), 7.81- 7.352 (m, 1H), 7.324(d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.478 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.118 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.543-4.404(m, 2H), 4.308-4.264 (m, 1H), 3.552-3.518(m, 1H), 2.618-2.564 (m, 1H), 0.647 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

實施例 10

化合物 188：2-胺基-4-((2*S*,3*S*)-2-(5-(羥甲基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-5-酮

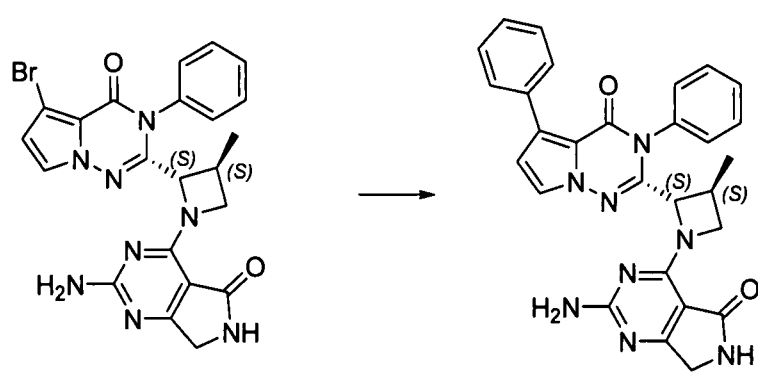


化合物 188

將 2-胺基-4-((2*S*,3*S*)-2-(5-(甲氧甲基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-5-氧代-5,7-二氫-6*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-6-甲酸第三丁酯(62 毫克，0.1 毫莫耳)溶解在 1.5 毫升二氯甲烷中，零度下加入 3.0 毫升三氟乙酸，室溫攪拌 40 分鐘，室溫濃縮。殘留物溶解在 3.0 毫升甲醇中，加入 1*N* LiOH(3.0 毫升)，再室溫攪拌 1 小時。調節 pH=6.0-7.0，然後濃縮乾，經快速柱層析分離純化得到白色固體標題化合物(5 毫克)。收率：11%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.23 (brs, 1H), 6.53 (brs, 1H), 5.19 (brs, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.52 (brs, 1H), 2.53 (brs, 1H), 0.64 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS(ESI)：計算值 C₂₃H₂₂N₈O₃ 458.48，*m/z* 實測值 459.2 (*M*+1)⁺。

實施例 11

化合物 190：2-胺基-4-((2*S*,3*S*)-3-甲基-2-(4-氧代-3,5-二苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)氮雜環丁烷-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-5-酮

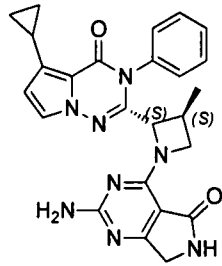


化合物 190

將 2-胺基-4-((2*S*,3*S*)-2-(5-溴-4-氧代-3-苯基-3,4-二氫吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三吡啶-2-基)-3-甲基氮雜環丁烷-1-基)-6,7-二氫-5*H*-吡咯并[3,4-*d*]嘧啶-5-酮(45 毫克，0.09 毫莫耳)、苯硼酸(22 毫克，0.18 毫莫耳)、碳酸鈉(29 毫克，0.27 毫莫耳)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(8 毫克，0.009 毫莫耳)氮氣保護下置於管子內攪拌，然後加入二氧六環(10 毫升)和水(1 毫升)的混合溶液。混合液氮氣鼓泡 7 分鐘後密封，微波照射下在 110 度反應 2 小時。反應液濃縮，經快速柱層析分離純化得到黃色固體標題化合物(12 毫克)。收率：26%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.38-7.26 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.66 (brs, 1H), 5.21 (brs, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.54 (br, 1H), 2.56 (br, 1H), 0.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). MS (ESI)：計算值 C₂₈H₂₄N₈O₂ 504.55，*m/z* 實測值

505.4 (M+1)⁺。

以下化合物是按照**化合物 190**的操作方法，採用相應的試劑和中間體，在本領域技術人員知曉的適當條件下製備得到：

化合物 編號	結構式	MS (M+1) ⁺	NMR
191		469.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.04 (brs, 1H), 5.18 (brs, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.52 (brs, 1H), 2.52 (brs, 2H), 0.96-0.86 (m, 2H), 0.64 (brs, 5H).

實施例 12

p110 α /p85 α 、p110β/p85 α 、p110 δ /p85 α 和 p110γ激酶抑制活性測定

PI3K 激酶 p110 α /p85 α 和 p110 γ 購自 Invitrogen，p110 δ /p85 α 和 p110β/p85 α 購自 Millipore。

初篩資料和 IC₅₀ 值使用 Transcreener™ 激酶實驗試劑盒 (Bellbrook，貨號 3003-10K) 來測量。實驗按照廠商建議的操作規程來進行。這是一個通用的、均一的、高通量篩選 (HTS) 技術，運用遠紅外競爭螢光偏振免疫測定法來測量二磷酸腺苷 (ADP) 的量，從而監測催化基團轉移反應的酶的

活性。簡要地說，Transcreeper 激酶實驗是一個簡單的兩步法終點檢測實驗，列舉如下：

1) 製備 25uL 激酶反應：該 25uL 激酶反應是藉由製備一反應混合物來進行的，該反應混合物包含 10uL 的激酶緩衝液(激酶緩衝液含 50mM HEPES、100mM NaCl、1mM EGTA、0.03% CHAPS、3mM MgCl₂ 和新鮮添加的 1mM DTT)、10 uL 30uM PIP2 和 10uM ATP、5uL 待測化合物的溶液(化合物溶解在 DMSO 中，化合物在該反應混合物中的終濃度為 1uM、0.3uM、0.1uM、0.037uM、0.012uM、0.0041uM、0.0014uM 和 0.0005uM，DMSO 在該反應混合物中的終濃度為 2%)或 5uL 對照液(2% DMSO)。將反應混合物加入 96 孔板相應的孔中。然後將反應板封閉，室溫孵育 80 分鐘。

2) 下一步，每孔加入 25uL ADP 檢測液。反應板重新封閉，室溫孵育 60 分鐘。然後在 Tecan Infinite F500 Reader 儀器上檢測螢光偏振值。

使用微軟的 Excel 中內置的 Xlfit™外掛程式(5.3 版本)來分析資料，並獲得 IC₅₀ 值。

抑制率如下計算：抑制率%(IH%)=(2% DMSO 孔的 ADP 濃度－待測化合物孔的 ADP 濃度)/ 2% DMSO 孔的 ADP 濃度 × 100%。

體外活性數據：

化合物編號	PI3K α		PI3K β		PI3K γ		PI3K δ	
	IH% @ 1 uM	IC ₅₀ (uM)	IH% @ 1 uM	IC ₅₀ (uM)	IH% @ 1 uM	IC ₅₀ (uM)	IH% @ 1 uM	IC ₅₀ (uM)
1		>1	48.0		95.8	0.003	95.2	0.004
2			26.2		96.3	0.036	39.8	
3			25.2		97.1	0.010	93.3	0.006
4		>1	31.8		96.8	0.005	97.6	0.046
5			70.5	0.419	96.7	0.020	95.0	0.003
6		>1	57.9		97.1	0.006	96.1	0.006
7		0.946	51.5	0.918	91.2	0.004	95.4	0.010
8			41.0		97.7	0.015	74.0	0.291
9			45.0	1.901	92.1	0.016	98.2	0.005
10			4.3		95.4	0.017	77.6	0.077
11			7.7		87.6	0.055	64.3	0.150
12			20.3		96.0	0.007	82.1	0.074
13			13.6		95.8	0.035	53.1	
14			26.0		88.1	0.126	90.1	0.032
15		>1	46.6		96.1	0.005	97.4	0.022
16		1.752	80.4	0.260	94.7	0.006	100.0	0.004
17		0.128	91.1	0.010	94.3	0.006	91.4	0.001
18			12.5		92.7	0.049	64.6	0.167
19			67.2		94.7	0.004	95.0	0.039
20			43.6		89.5	0.015	96.2	0.010
21			-13.8		88.4	0.038	86.1	0.108
22			-5.9		95.8	0.057	86.1	0.169
23			38.3		95.5	0.015	93.0	0.016
24			46.0		67.5		-13.7	

25			8.9		97.9	0.046	10.4	
26			-9.6		95.2	0.104	-1.3	
27			70.4	0.305	99.9	0.002	100.0	0.002
28			18.6		97.7	0.043	24.4	
29		0.333	75.7	0.192	99.9	0.003	100.0	0.008
30		>1	66.1		99.8	0.004	100.0	0.021
31			33.0		97.3	0.030	19.6	
32			29.0		70.9		7.4	
33			-2.7		72.1	0.641	5.4	
34			-5.6		63.6		6.5	
35		0.432	94.5	0.035	100.0	0.022	100.0	0.001
36		>1	72.7	0.147	99.4	0.025	100.0	0.001
37		0.383	99.2	0.008	100.0	0.020	100.0	0.001
38			59.5		88.0	0.019	96.0	0.003
39			59.8		100.0	0.043	100.0	0.016
40		>1	81.8	0.056	100.0	0.011	100.0	0.001
41		>1	64.5		95.0	0.016	98.6	0.004
42			56.8		96.9	0.006	99.3	0.010
43			92.9	0.131	97.2	0.010	100.0	0.008
44			81.8	0.213	98.0	0.028	98.2	0.027
45			25.6		97.3	0.264	93.7	0.075
46		0.597	99.6	0.038	100.0	0.004	95.1	0.013
47		>1	80.9	0.152	98.1	0.041	100.0	0.012
48			75.7	0.205	98.6	0.012	100.0	0.004
49			37.2		40.8		80.0	0.171
50			53.4		86.3	0.244	100.0	0.015
51			7.4		93.3	0.168	69.5	
52			3.1		75.0	0.609	94.8	0.039

53			48.9		95.9	0.012	98.0	0.028
54		>1	55.5		96.6	0.045	100.0	0.005
55			53.3		92.3	0.151	100.0	0.017
56			80.8	0.569	95.2	0.007	99.0	0.039
57			32.7		99.0	0.018	84.1	0.380
58		0.681	96.0	0.063	100.0	0.004	96.8	0.002
59		0.334	98.8	0.068	100.0	0.002	100.0	0.001
60			24.7		63.1		69.6	
61		0.078	94.2	0.009	96.9	0.006	93.6	0.001
62		0.15	92.8	0.017	96.0	0.015	96.4	0.002
63		>1	84.7	0.095	99.5	0.013	96.9	0.078
64		0.009	95.1	0.001	98.9	0.004	100.0	0.000
65			90.7	0.025	97.4	0.008	98.7	0.001
66		0.042	95.1	0.006	98.2	0.012	99.2	0.001
67		0.019	95.6	0.004	96.7	0.005	100.0	0.002
68			27.3		31.8		64.5	
69			58.2		84.6	0.100	92.1	0.008
70		>1	68.4		85.6	0.052	94.8	0.012
71		>1	80.4	0.172	94.7	0.020	100.0	0.002
72		0.819	96.1	0.058	100.0	0.012	100.0	0.004
73		>1	49.5		92.6	0.034	100.0	0.003
74		>1	70.0	0.268	94.1	0.023	100.0	0.019
75		>1	59.2		94.3	0.024	100.0	0.002
76		>1	66.4		94.9	0.013	100.0	0.005
77		>1	51.0		96.2	0.013	95.2	0.002
78			-2.3		87.9	0.019	95.6	0.024
79		>1	37.9		93.0	0.022	100.0	0.008
80		0.453	77.8	0.148	93.7	0.020	100.0	0.002

81			57.6		93.2	0.010	100.0	0.020
82			37.6		93.1	0.029	99.2	0.017
83			60.6		88.2	0.976	97.7	0.085
84		0.211	84.9	0.033	100.0	0.004	100.0	0.001
85		0.453	80.2	0.089	99.3	0.049	100.0	0.003
86		0.166	88.0	0.081	95.8	0.019	100.0	0.001
87		>1	44.8		100.0	0.080	87.1	0.016
88		>1	16.5		100.0	0.024	97.8	0.015
89			-8.7		89.5	0.439	70.1	
90		0.027	84.8	0.002	100.0	0.002	100.0	0.001
91			4.6		93.4	0.062	98.3	0.040
92			4.5		98.8	0.013	95.6	0.036
93			70.5	0.343	97.6	0.022	99.2	0.003
94		0.305	79.1	0.234	99.2	0.015	98.1	0.002
95		>1	75.8	0.204	99.6	0.007	100.0	0.001
96			21.3		94.8	0.045	96.3	0.061
97			21.5		82.6	0.179	67.5	
98		0.738	94.2	0.022	99.2	0.021	97.5	0.009
99		>1	78.2	0.150	97.8	0.021	96.5	0.004
100		0.07	96.7	0.007	99.2	0.003	96.1	0.000
101		>1	34.3		99.5	0.019	94.8	0.014
102			19.0		91.3	0.060	95.1	0.045
103			-24.0		96.7	0.069	85.2	0.073
104		0.266	95.8	0.025	97.2	0.009	100.0	0.001
105		>1	34.1		98.5	0.018	100.0	0.006
106			28.6		98.3	0.055	90.7	0.056
107			13.3		68.3		91.0	0.080
108			25.1		96.6	0.032	98.7	0.008

109			30.7		94.6	0.100	95.8	0.012
110		0.341	97.9	0.026	98.1	0.020	96.4	0.001
111			6.2		96.0	0.020	94.2	0.014
112			4.1		89.3	0.225	87.1	0.167
113		>1	65.7		100.0	0.020	100.0	0.003
114		>1	68.2	0.464	99.2	0.020	100.0	0.002
115		0.007	97.9	0.002	100.0	0.003	100.0	0.001
116		>1	73.0	0.204	95.8	0.010	98.0	0.002
117		0.822	92.5	0.129	100.0	0.023	99.4	0.003
118		>1	44.4		100.0	0.023	98.3	0.013
119		>1	26.9		100.0	0.032	96.3	0.031
120			7.6		95.0	0.148	100.0	0.083
121			-9.7		2.9		44.0	
122			3.3		20.8		88.1	0.514
123			48.0		100.0	0.050	100.0	0.009
124			16.0		100.0	0.040	100.0	0.049
125			20.1		100.0	0.010	100.0	0.029
126			38.7		100.0	0.017	100.0	0.008
127		0.071	92.7	0.128	99.0	0.021	100.0	0.003
128		>1	83.4	0.388	100.0	0.042	100.0	0.002
129		0.342	95.4	0.090	100.0	0.007	100.0	0.002
130			23.2		97.5	0.136	100.0	0.007
131		>1	78.8	0.506	98.7	0.012	100.0	0.004
132		>1	74.5	0.336	100.0	0.011	100.0	0.007
133		0.176	95.8		100.0	0.010	100.0	0.002
134		>1	85.0	0.498	100.0	0.094	100.0	0.006
135		0.440	94.9	0.158	100.0	0.007	99.3	0.002
136		>1	70.2	0.752	100.0	0.016	99.1	0.006

137		0.165	100.0	0.008	100.0	0.007	100.0	0.001
138			26.3		98.8	0.032	100.0	0.005
139		>1	70.4	0.372	99.9	0.012	100.0	0.005
140			58.5		96.3	0.022	98.0	0.005
141		>1	67.9		97.9	0.014	100.0	0.002
142			12.0		94.6	0.097	84.3	0.158
143			71.8	0.614	96.3	0.016	97.5	0.001
144		>1	83.7	0.191	96.6	0.022	100.0	0.018
145		>1	79.5	0.218	100.0	0.018	100.0	0.004
146			10.6		10.6		10.5	
147			42.4		100.0	0.067	100.0	0.022
148			9.5		99.3	0.108	92.8	0.058
149			-11.0		6.3		-17.7	
150			-13.8		15.7		1.4	
151			-21.4		-12.6		-16.5	
152			-19.7		-42.7		-37.8	
153			10.7		100.0	0.045	100.0	0.060
154		>1	48.7		100.0	0.008	100.0	0.008
155		0.548	87.1	0.109	99.4	0.006	97.0	0.004
156		0.336	92.7	0.079	100.0	0.008	99.2	0.004
157		>1	66.2		97.6	0.020	100.0	0.012
158		>1	94.4	0.057	100.0	0.008	96.9	0.001
159			41.5		98.5	0.020	100.0	0.015
160			37.5		100.0	0.010	96.8	0.011
161		>1	19.6		94.4	0.038	92.7	0.031
162			90.8	0.071	98.9	0.018	100.0	0.004
163		>1	60.6		98.5	0.023	96.9	0.007
164		0.314	89.2	0.098	99.0	0.016	100.0	0.002

165			65.7		98.5	0.025	100.0	0.022
166		0.197	94.9	0.032	98.9	0.009	100.0	0.003
167		0.614	78.8	0.283	98.4	0.013	96.4	0.005
168		0.476	97.6	0.047	98.9	0.007	100.0	0.002
169			22.9		90.0	0.062	93.7	0.033
170			61.2	0.558	90.5	0.096	92.7	0.011
171			10.4		40.9		77.6	0.210
172			38.4		94.1	0.014	97.9	0.015
173			85.3	0.121	93.9	0.041	96.8	0.024
174			11.9		20.9		24.5	
175			20.6		95.3	0.077	92.0	0.019
176			61.0		99.6	0.034	99.2	0.004
177		0.084	97.1	0.049	100.0	0.015	99.0	0.002
178		0.604	89.2	0.148	100.0	0.007	99.0	0.002
179			97.2	0.030	100.0	0.013	98.6	0.002
180		>1	80.5	0.238	100.0	0.015	98.6	0.003
181			76.0	0.227	88.5	0.025	90.3	0.005
182			22.0		81.9	0.126	86.6	0.078
183		0.272	90.9	0.109	100.0	0.027	100.0	0.001
184			48.8		100.0	0.029	100.0	0.008
185			50.0		100.0	0.044	100.0	0.006
186			70.9	0.502	100.0	0.019	100.0	0.004
187			19.2		100.0	0.048	96.7	0.005
188			46.6		100.0	0.035	100.0	0.005
189			95.8	0.048	100.0	0.016	100.0	0.002
190			-2.6		94.9	0.091	58.5	
191			20.3		100.0	0.022	98.2	0.015
192			68.0		100.0	0.012	100.0	0.002

193			96.1	0.038	95.6	0.027	97.9	0.006
194			57.4		96.0	0.077	85.8	0.227
195			19.9		80.5	0.140	98.9	0.023
196			39.6		91.0	0.064	79.2	0.351
197			88.5	0.155	93.4	0.025	96.4	0.001
198			38.6		67.9		66.5	
199			7.7		69.1		65.9	
200			95.9	0.030	92.6	0.013	97.1	0.002
201			99.6	0.024	100.0	0.006	100.0	0.007
202			27.8		100	0.049	95.1	0.012
203		4.718	53.5		97.6	0.020	100	0.004
204		0.427	86.5	0.088	100.0	0.024	99.9	0.002
205		2.099	40.2		100.0	0.027	100.0	0.005
206			24.6		10.4		3.6	
207			96.1	0.074	98.2	0.004	98.6	0.003
208			43.1		94.0	0.148	100	0.048
209			79.2	0.313	100	0.006	100	0.006
210		4.376	42.6		100.0	0.012	100.0	0.003
211		0.068	100.0	0.004	100.0	0.003	99.8	0.001
212			78.9	0.171	97.3	0.141	100.0	0.021
213		7.416	35.9		100.0	0.082	99.1	0.016
214			-2.0		85.3	0.323	86.4	0.211
215			5.5		100	0.106	100	0.050
216			4.1		100	0.066	91.1	0.055
217			66.6		98.4	0.006	98.7	0.005
218		6.235	56.3		94.4	0.005	99.5	0.005
219		2.198	89.2	0.304	100	0.012	100	0.002
220			9.80		88.2	0.029	100	0.039

221			24.9		93.9	0.072	100	0.063
222		3.406	28.0		98.8	0.013	95.5	0.006
223		>10	11.0		96.9	0.017	94.1	0.017
224		4.483		63.1	96.7	0.022	98.6	0.003
225				36.8	94.7	0.049	95.6	0.006
226	43.2		75.2	0.320	98.3	0.016	99.9	0.001
227	74.4	0.454	82.2	0.115	97.7	0.007	100	0.0007
228	33.4		75.7	0.398	100	0.008	100	0.001
229	92.5	0.102	78.2	0.387	100	0.011	100	0.001
230	27.9		71.2	0.396	100	0.019	100	0.024
231		>10			75.1	>0.333	100	0.096
232			10.2		21.2	2.784	86.1	0.373

上述具體實施方式的描述充分地揭示了本發明的一般性質，而其他人藉由應用本領域技術知識，能輕易地修飾和/或改變這些具體實施方式的各種應用，而無需過多的實驗，也不偏離本發明的一般概念。因此，這樣的改變和修飾應當在本公開的實施方式的等價的含義和範圍內，基於本文提出的教導和引導。應當理解的是，本文的用詞或術語是爲了說明而不是爲了限制，因此本說明書的用詞或術語能被技術人員根據教導和引導來理解。

本發明的廣度和範圍不受上述任何示例性實施方式的限制，但應該只能根據下列申請專利範圍及其等價物來定義。

本文所述的各方面、實施方式和選項可以組合成任何和所有的變化。

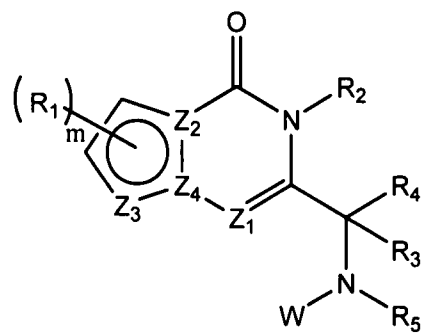
本說明書中提及或引用的所有出版物、專利和專利申請，是作為一個整體以引用的方式併入本文中，並在同一程度上，就如每一篇出版物、專利或專利申請均明確地分別表明是以引用的方式併入。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式 I 的化合物：



I

或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中：

Z₁ 和 Z₃ 獨立地為 N 或 CH；條件是 Z₁ 和 Z₃ 不同時為 N；

Z₂ 和 Z₄ 獨立地為 N 或 C，其中 Z₂ 和 Z₄ 中至少有一個為 N；

R₁ 選自鹵素、-CN、C₃₋₆ 環烷基、乙烯基、乙炔基、苯基以及 C₁₋₆ 烷基，其中 C₁₋₆ 烷基視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團取代：鹵素、-OH 和 C₁₋₆ 烷氧基；

R₂ 為 C₁₋₆ 烷基，其視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團取代：C₃₋₆ 環烷基、苯基和 5 至 7 員雜芳基；或者

R₂ 選自苯基、C₃₋₆ 環烷基、4 至 8 員雜環基和 5 至 10 員雜芳基，這些基團中的每一個均視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素、-CN、C₁₋₆ 烷基、-SR^a、-S(O)_nR^b 以及 C₁₋₆ 烷氧基，其中 C₁₋₆ 烷基

和 C₁₋₆ 烷氧基分別視需要經一個或多個鹵素取代；

R₃ 和 R₄ 分別獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷氧基以及 C₁₋₄ 烷基，其中 C₁₋₄ 烷基視需要經一個或多個 -OH 取代；

R₅ 為 H 或 C₁₋₄ 烷基；

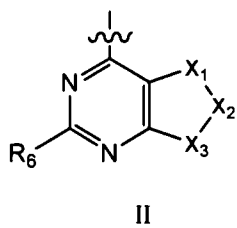
或者 R₃、R₅ 和與它們相連接的原子一起形成 4 至 6 員單環的或雙環的、飽和的或部分不飽和的、視需要含有額外 1 至 2 個選自 N、O 和 S 的雜原子的雜環，該雜環視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素和 C₁₋₆ 烷基，其中 C₁₋₆ 烷基視需要經一個或多個鹵素取代；

R^a 和 R^b 分別獨立地為 H 或 C₁₋₆ 烷基；

m 為 0、1 或 2；

n 為 1 或 2；

W 為式 II

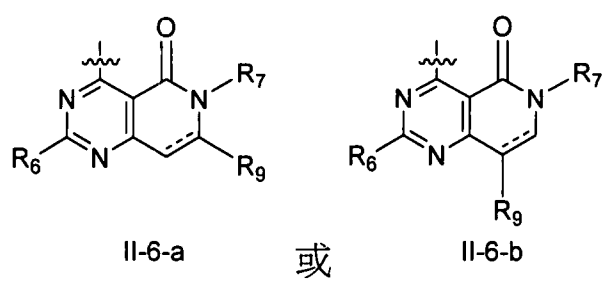


其中：

X₁ 為 C(O)，X₂ 為 NR₇，X₃ 為 NR₈ 或 CHR₉；X₁ 為 S(O)或 S(O)₂，X₂ 為 CH₂ 或 NR₁₀，X₃ 為 CH₂；或者

X₁ 為 C(O)，X₂ 為 CH₂，X₃ 為 NH、S 或 O；或者

W 為式 II-6-a 或式 II-6-b:



其中 R₆ 為 H、-NH₂ 或 -NH(C₁₋₆ 烷基)；

R₇、R₈、R₉ 和 R₁₀ 分別獨立地選自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 環烷基。

- 2. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 m 為 1，並且 R₁ 選自鹵素、-CN、甲基和三氟甲基；或者 m 為 0。
- 3. 如申請專利範圍第 2 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 m 為 1，並且 R₁ 為 Cl 或 F。
- 4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任意一項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R₂ 為苯基或 5 至 10 員雜芳基，這些基團中的每一個均視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素、-CN、C₁₋₆ 烷基、-SR^a、-S(O)_nR^b 以及 C₁₋₆ 烷氧基，其中 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基分別視需要經一個或多個鹵素取代。
- 5. 如申請專利範圍第 4 項所述的化合物，或其溶劑合物、

外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 為苯基，其視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-SR^a$ 、 $-S(O)_nR^b$ 以及 C_{1-6} 烷氧基，其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分別視需要經一個或多個鹵素取代； R^a 和 R^b 分別獨立地為 C_{1-6} 烷基。

- 6. 如申請專利範圍第 5 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 為視需要經一個或多個鹵素取代的苯基。
- 7. 如申請專利範圍第 4 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R_2 為吡啶-2-基。
- 8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任意一項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中

R_3 、 R_5 和與它們相連接的原子一起形成 ，，或 ，其視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所

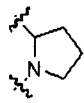
取代：鹵素和 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基視需要經一個或多個鹵素取代。

- 9. 如申請專利範圍第 8 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構

體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R_3 、 R_5 和與它們

相連接的原子一起形成 , 其視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素、甲基、乙基和三氟甲基。

10. 如申請專利範圍第 8 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R_3 、 R_5 和與它們

相連接的原子一起形成 , 其視需要經一個或多個鹵素取代。

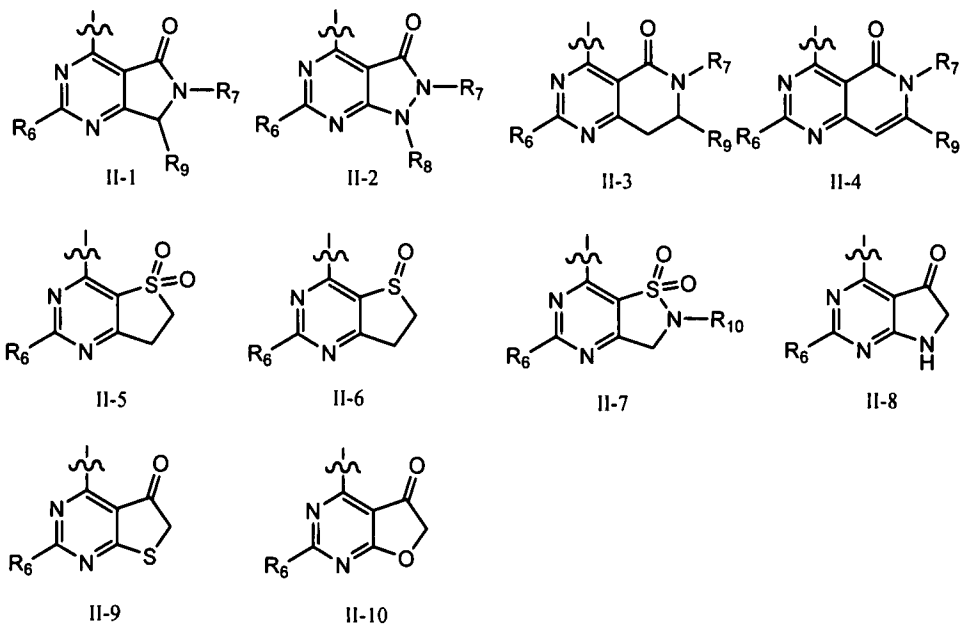
11. 如申請專利範圍第 8 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R_3 、 R_5 和與它們

相連接的原子一起形成 , 其視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：甲基和乙基。

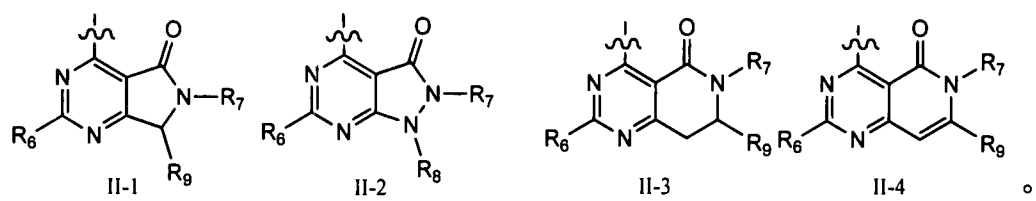
12. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任意一項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R_3 和 R_4 分別獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基以及 C_{1-6} 烷氧基； R_5 為 H。

13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任意一項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對

映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 W 選自 II-1 至 II-10：



14. 如申請專利範圍第 13 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 W 選自 II-1 至 II-4：

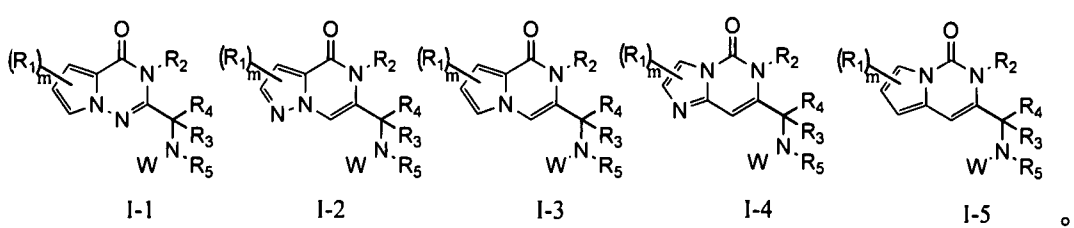


15. 如申請專利範圍第 14 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R₆ 選自 H、-NH₂ 和 -NH-甲基。

16. 如申請專利範圍第 14 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R₇、R₈ 和 R₉

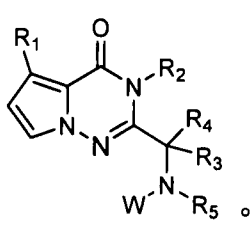
獨立地選自 H、甲基、乙基和環丙基。

17. 如申請專利範圍第 14 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中式 I 選自 I-1 至 I-5：

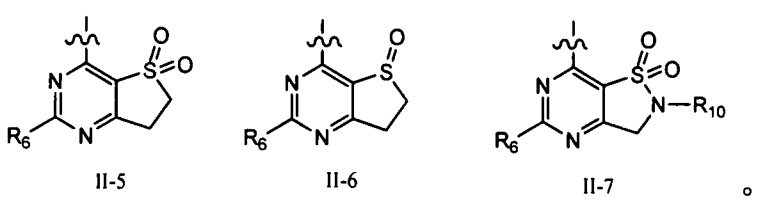


18. 如申請專利範圍第 17 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中式 I 為式 I-1。

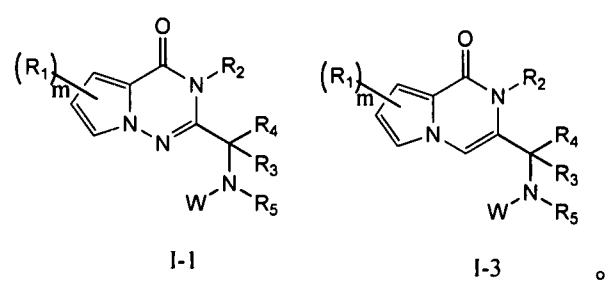
19. 如申請專利範圍第 18 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中所述式 I-1 為



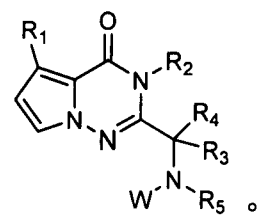
20. 如申請專利範圍第 13 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 W 選自 II-5 至 II-7：



21. 如申請專利範圍第 20 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R₆ 選自 H、-NH₂ 和 -NH-甲基。
22. 如申請專利範圍第 20 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R₁₀ 選自 H 和第三丁基。
23. 如申請專利範圍第 20 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中式 I 為 I-1 或 I-3：

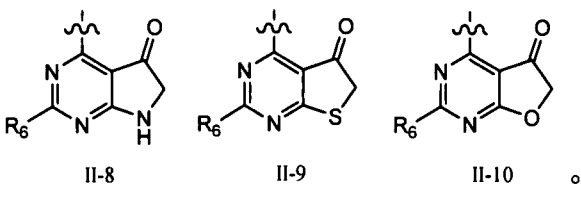


24. 如申請專利範圍第 23 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中式 I-1 為



25. 如申請專利範圍第 13 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中式 I-1 為

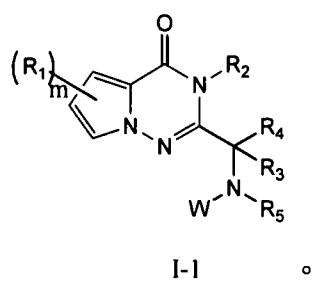
異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 W 為 II-8、II-9



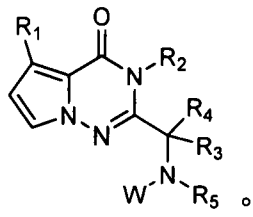
或 II-10，

26. 如申請專利範圍第 25 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中 R₆ 選自 H 和 -NH₂。

27. 如申請專利範圍第 25 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中式 I 為



28. 如申請專利範圍第 27 項所述的化合物，或其溶劑合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽，其中所述式 I-1 為



29. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中 m 為 0 或 1。

30. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其中 m 為 1。

31. 如申請專利範圍第 30 項所述的化合物，其中 R₁ 選自

鹵素、-CN、 C_{3-6} 環烷基、苯基和 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團取代：鹵素、OH 和 C_{1-6} 烷氧基。

32. 如申請專利範圍第 31 項所述的化合物，其中 R_1 選自 F、Cl、Br、甲基、CN、三氟甲基、苯基、環丙基、甲氧基甲基和 羥甲基。

33. 如申請專利範圍第 32 項所述的化合物，其中 R_1 為 F 或 Cl。

34. 如申請專利範圍第 1 和 29 至 33 項中任意一項所述的化合物，其中 R_2 為 C_{1-6} 烷基，其視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團取代：環丙基和吡啶基；或者 R_2 選自苯基、環丙基、環丁基、6 員雜環基和 6 員雜芳基，這些基團中的每一個均視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團取代：鹵素、CN、 C_{1-6} 烷基、 $-SR^a$ 、 $-S(O)_nR^b$ 和 C_{1-6} 烷氧基，其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基分別視需要經一個或多個鹵素取代；其中 R^a 和 R^b 分別獨立地為 C_{1-6} 烷基。

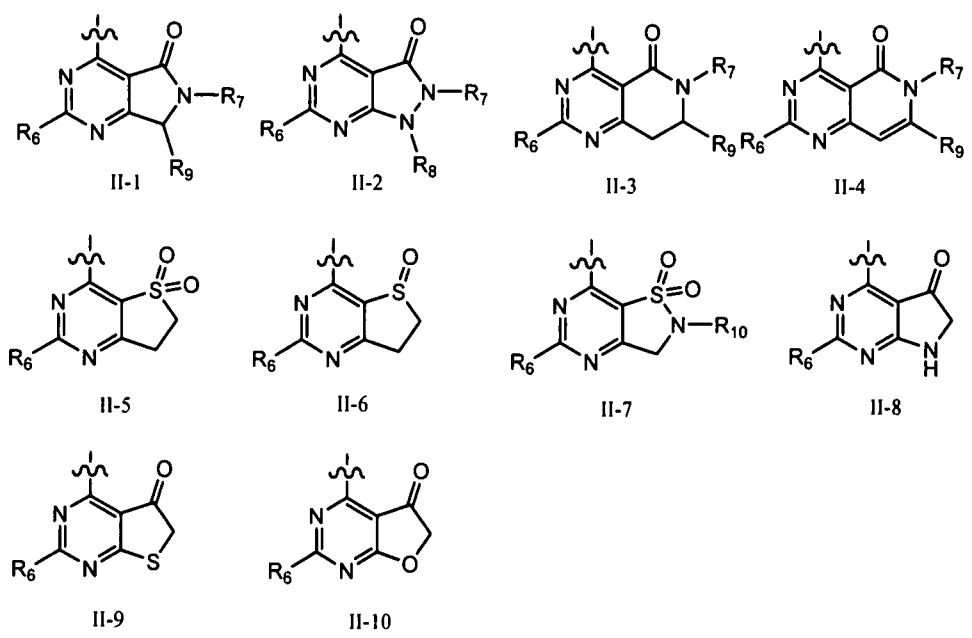
35. 如申請專利範圍第 34 項所述的化合物，其中 R_2 為苯基，其視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團取代：F、Cl、CN、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、-S-甲基、-S(O)-甲基和 -S(O)₂-甲基。

36. 如申請專利範圍第 35 項所述的化合物，其中 R_2 為苯基，其視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團取代：F 和 Cl。

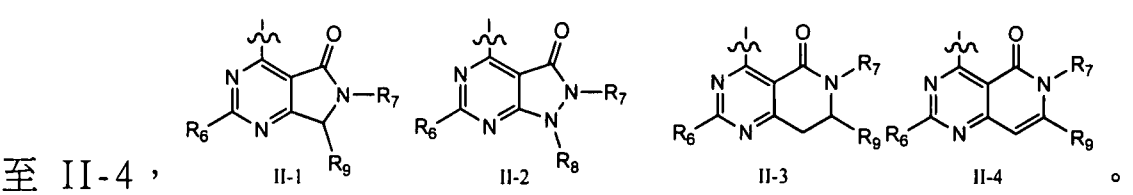
37. 如申請專利範圍第 34 項所述的化合物，其中 R_2 為吡啶基。
38. 如申請專利範圍第 34 項所述的化合物，其中 R_2 為含有一個 N 或 O 的 6 員飽和雜環基，其視需要經一個 C_{1-6} 烷基取代。
39. 如申請專利範圍第 1 和 29 至 38 項中任意一項所述的化合物，其中 R_3 和 R_4 分別獨立地為 H 或 C_{1-4} 烷基； R_5 為 H 或 C_{1-4} 烷基；或者 R_3 、 R_5 和與它們相連接的原子一起形成 4 或 5 員單環的、飽和的或部分不飽和的雜環，該雜環視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素和 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基視需要經一個或多個鹵素取代。
40. 如申請專利範圍第 39 項所述的化合物，其中 R_3 和 R_4 中的一個為 H，並且 R_3 和 R_4 中的另一個為 C_{1-4} 烷基。
41. 如申請專利範圍第 40 項所述的化合物，其中 R_5 為 H。
42. 如申請專利範圍第 39 項所述的化合物，其中 R_3 、 R_5 和與它們相連接的原子一起形成 4 員單環的飽和環，該環視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素和 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基視需要經一個或多個鹵素取代。
43. 如申請專利範圍第 39 項所述的化合物，其中 R_3 、 R_5 和與它們相連接的原子一起形成 5 員單環的飽和環，該環視需要經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：鹵素和 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基視需要經一個或多個鹵素

取代。

- 44. 如申請專利範圍第 42 或 43 項所述的化合物，其中 4 或 5 員單環的飽和環未經取代。
- 45. 如申請專利範圍第 42 或 43 項所述的化合物，其中 4 或 5 員單環的飽和環經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：F、甲基、乙基和三氟甲基。
- 46. 如申請專利範圍第 45 項所述的化合物，其中 4 或 5 員單環的飽和環經一個或多個獨立地選自下列的基團所取代：甲基和乙基。
- 47. 如申請專利範圍第 1 和 29 至 46 項中任意一項所述的化合物，其中 W 選自 II-1 至 II-10，

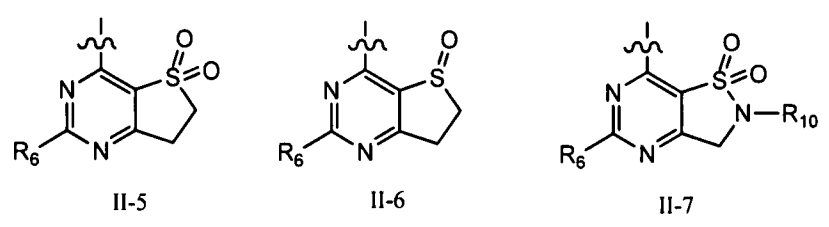


- 48. 如申請專利範圍第 47 項所述的化合物，其中 W 選自 II-1

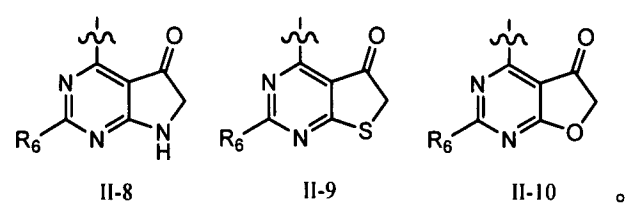


- 49. 如申請專利範圍第 47 項所述的化合物，其中 W 選自 II-5

至 II-7，



50. 如申請專利範圍第 47 項所述的化合物，其中 W 選自 II-8 至 II-10，



51. 如申請專利範圍第 47 至 50 項中任意一項所述的化合物，其中 R₆ 選自 H、-NH₂ 和 -NH-甲基。

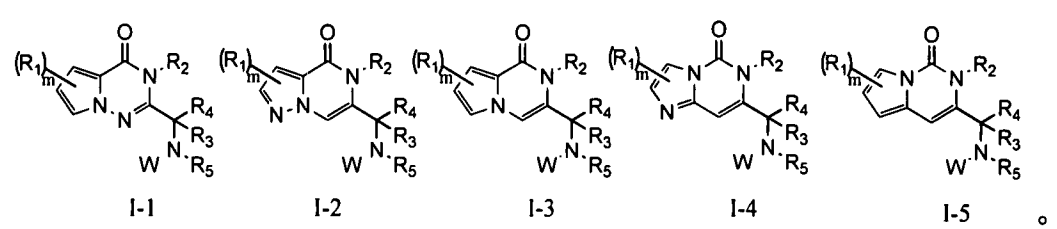
52. 如申請專利範圍第 51 項所述的化合物，其中 R₆ 為 -NH₂。

53. 如申請專利範圍第 47 至 50、51 和 52 項中任意一項所述的化合物，其中 R₇、R₈ 和 R₉ 獨立地選自 H、甲基、乙基和環丙基。

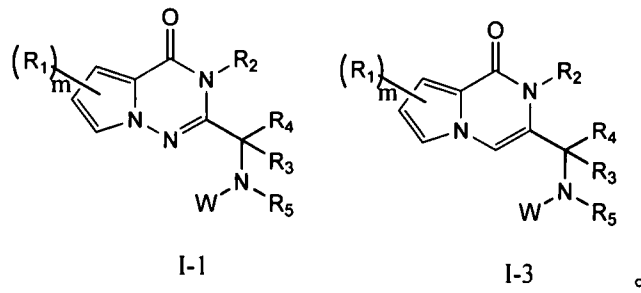
54. 如申請專利範圍第 53 項所述的化合物，其中 R₇ 為 H。

55. 如申請專利範圍第 53 項所述的化合物，其中 R₇ 為甲基。

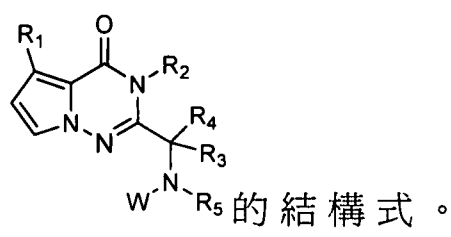
56. 如申請專利範圍第 1 和 29 至 55 項中任意一項所述的化合物，其具有選自式 I-1 至 I-5 的結構式：



57. 如申請專利範圍第 56 項所述的化合物，其具有選自式 I-1 和 I-3 的結構式，



58. 如申請專利範圍第 56 項所述的化合物，其具有如式



59. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物，其選自編號為 16、17、40、72，104 和 145 的化合物。

60. 一種選自編號為 1 至 232 的化合物，或至少一種其溶劑化合物、外消旋混合物、對映異構體、非對映異構體、互變異構體，或者其藥學上可接受的鹽。

61. 一種藥物組成物，其包含至少一種申請專利範圍第 1 至 60 項中任意一項所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽，以及一種藥學上可接受的賦形劑。

62. 如申請專利範圍第 61 項所述的藥物組成物，其包含至少一種選自編號為 16、17、40、72、104 和 145 的化合物，或其藥學上可接受的鹽。

63. 一種抑制 PI₃K 激酶活性的方法，其包含使有效量的至少一種如申請專利範圍第 1 至 60 項中任意一項所述的化合物，或其鹽與 PI₃K 激酶接觸。

64. 一種治療對抑制 PI₃K 有反應的疾病的方法，包括給予需要其的個體施用治療有效量的至少一種如申請專利

範圍第 1 至 60 項中任意一項所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽。

65. 如申請專利範圍第 64 項所述的方法，其中對抑制 PI_3K 有反應的疾病為免疫類疾病或癌症。

66. 如申請專利範圍第 65 項所述的方法，其中所述免疫類疾病為類風濕性關節炎、慢性阻塞性肺病、多發性硬化症、哮喘、腎小球性腎炎、紅斑狼瘡、牛皮癬、或者與前述疾病相關的發炎性疾病；其中所述癌症為淋巴瘤、急性髓性白血病、多發性骨髓瘤、或慢性淋巴細胞白血病。

67. 如申請專利範圍第 1 至 60 項中任意一項所述的化合物，或其藥學上可接受的鹽在治療對抑制 PI_3K 有反應的疾病中的用途。

68. 如申請專利範圍第 67 項所述的化合物，其中對抑制 PI_3K 有反應的疾病為免疫類疾病或癌症。

69. 如申請專利範圍第 68 項所述的化合物，其中所述免疫類疾病為類風濕性關節炎、慢性阻塞性肺病、多發性硬化症、哮喘、腎小球性腎炎、紅斑狼瘡、牛皮癬、或者與前述疾病相關的發炎性疾病；其中所述癌症為淋巴瘤、急性髓性白血病、多發性骨髓瘤、或慢性淋巴細胞白血病。