201920178

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201920178 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107126251 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *C07D519/00 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61P11/06 (2006.01)*
A61P17/06 (2006.01) *A61P19/02 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/07/28 美國 62/538,536
2017/09/19 美國 62/560,615
2018/04/27 美國 62/664,048

(71)申請人：美商林伯士拉克許米公司 (美國) NIMBUS LAKSHMI, INC. (US)
美國

(72)發明人：瑪斯 卡格 E MASSE, CRAIG E. (US)；葛林伍德 傑諾米 羅伯特 GREENWOOD, JEREMY ROBERT (AU)；莫代爾 薩揚 MONDAL, SAYAN (IN)；柯文 史考特 D COWEN, SCOTT D. (US)；麥克林 湯瑪士 H MCLEAN, THOMAS H. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：32 項 圖式數：0 共 478 頁

(54)名稱

TYK2 抑制劑及其用途

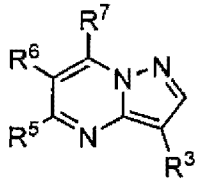
TYK2 INHIBITORS AND USES THEREOF

(57)摘要

本發明提供用於抑制 TYK2 及治療 TYK2 介導之病症的化合物、其組合物及其使用方法。

The present invention provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same for the inhibition of TYK2, and the treatment of TYK2-mediated disorders.

特徵化學式：



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

TYK2抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

TYK2 INHIBITORS AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於可用於抑制非受體酪胺酸蛋白質激酶2(「TYK2」；亦稱為酪胺酸激酶2)之化合物及方法。本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物及使用該等組合物治療各種病症之方法。

【先前技術】

【0002】 近年來，藉由更好地瞭解與疾病相關之酶及其他生物分子的結構，為尋求新穎治療劑提供了極大的幫助。作為深入研究之主題的一類重要酶係蛋白質激酶家族。

【0003】 蛋白質激酶構成負責控制細胞內多種信號轉導過程的一大組結構上相關之酶。由於蛋白質激酶之結構和催化功能保守，故認為其係自共同的祖先基因進化而來。幾乎所有激酶皆含有類似的250-300個胺基酸之催化結構域。激酶可根據其磷酸化之受質而分成數個家族(例如蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/蘇胺酸、脂質等)。

【0004】 一般而言，蛋白質激酶藉由實現磷醯基自核苷三磷酸轉移至信號傳導路徑所涉及之蛋白質受體來介導細胞內信號傳導。此等磷酸化事件充當可調節或調控靶蛋白生物功能之分子開/關轉換器。響應於多種細胞外刺激及其他刺激，最終觸發此等磷酸化事件。此類刺激之實例包括

環境及化學應激信號(例如滲透休克、熱休克、紫外輻射、細菌內毒素及H_2O_2)、細胞介素(例如介白素-1 (IL-1)、介白素-8 (IL-8)及腫瘤壞死因子α (TNF-α))及生長因子(例如顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)及纖維母細胞生長因子(FGF))。細胞外刺激可影響與細胞生長、遷移、分化、激素分泌、轉錄因子活化、肌肉收縮、葡萄糖代謝、蛋白質合成控制及細胞週期調控相關的一或多種細胞反應。

【0005】 許多疾病與激酶介導之事件所觸發的異常細胞反應相關。此等疾病包括(但不限於)自體免疫疾病、發炎性疾病、骨骼疾病、代謝疾病、神經及神經退化性疾病、癌症、心血管疾病、過敏症及哮喘、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及激素相關疾病。因此，仍需要尋找可用作治療劑之蛋白質激酶抑制劑。

【發明內容】

【0006】 現已發現，本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物可有效作為TYK2激酶抑制劑。

【0007】 本發明化合物及其醫藥學上可接受之組合物可用於治療與涉及TYK2激酶之信號傳導路徑之調控相關的多種疾病、病症或病況。該等疾病、病症或病況包括本文所述之該等疾病、病症或病況。

【0008】 本發明所提供之化合物亦可用於研究生物學及病理學現象中之TYK2酶；研究身體組織中出現的細胞內信號轉導路徑；及在活體外或活體內比較性評價新穎TYK2抑制劑，或激酶、信號傳導路徑及細胞介素含量之其他調控因子。

【實施方式】

1. 本發明某些實施例之概括性說明：

【0009】 本發明化合物及其組合物可用作TYK2蛋白質激酶之抑制劑。

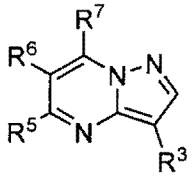
【0010】 TYK2之假激酶結合袋含有複數個水合位點，其各自由單一水分子佔據。此等水分子各自具有與其相關之穩定性等級。如本文所使用，術語「穩定性等級」係指併入與各水分子相關之焓、熵及自由能值之數值計算。此穩定性等級允許對佔據TYK2之結合袋中之水合位點的水分子之相對穩定性進行可量測之測定。

【0011】 穩定性等級>2.5 kcal/mol的佔據TYK2之結合袋中之水合位點的水分子稱為「不穩定水」。

【0012】 不希望受任何特定理論束縛，咸信利用抑制劑代替或破壞不穩定水分子(亦即，穩定性等級> 2.5 kcal/mol之水分子)，或置換穩定水(亦即，穩定性等級< 1 kcal/mol之水分子)使得該抑制劑結合更緊密。因此，相較於不代替不穩定水分子之抑制劑，經設計用於代替一或多個不穩定水分子(亦即，未經任何已知抑制劑代替的該等不穩定水分子)之抑制劑將為更緊密之結合劑，且因此為更強力抑制劑。

【0013】 意外地發現，所提供之化合物代替或破壞一或多個不穩定水分子。在一些實施例中，所提供之化合物代替或破壞至少兩個不穩定水分子。

【0014】 在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3、R^5、R^6及R^7各自單獨及組合地

如下文所定義及本文實施例中所描述。

【0015】 在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或稀釋劑。

【0016】 在一些實施例中，本發明提供一種治療TYK2介導之疾病、病症或病況的方法，其包含向有需要之患者投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

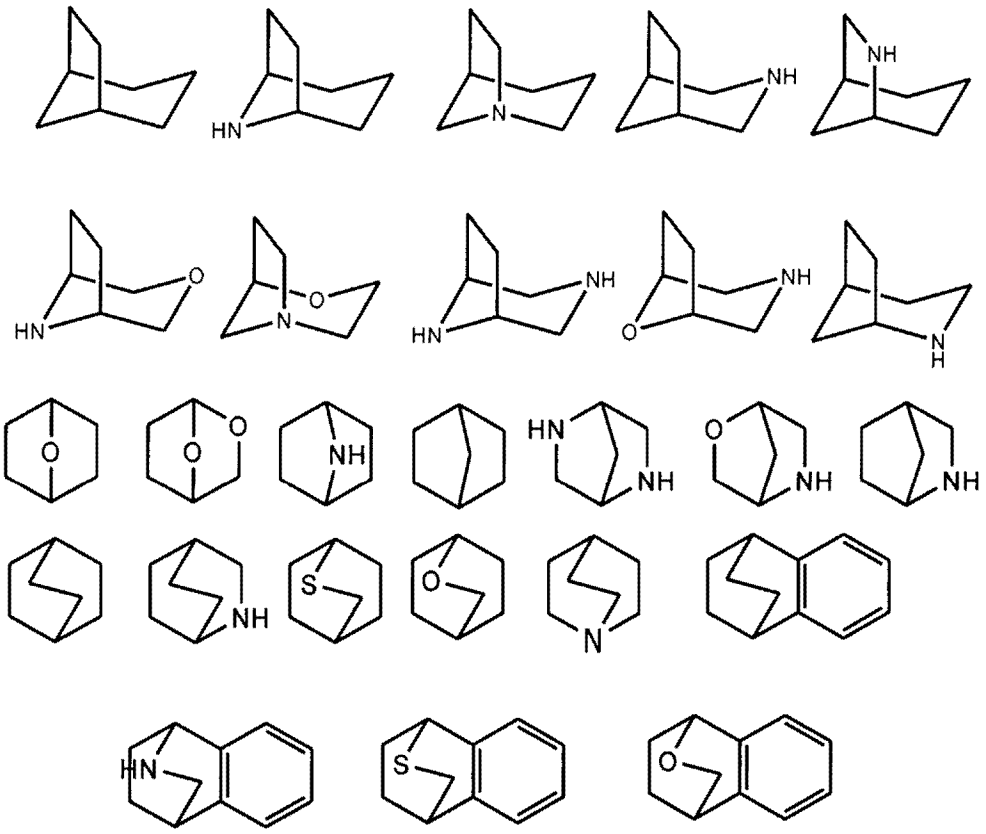
2. 化合物及定義：

【0017】 本發明化合物包括在本文中概括性描述之化合物，且藉由本文所揭示之類別、子類及物種進一步說明。如本文中所用，除非另外指明，否則以下定義應適用。出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版標識。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999；及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, 編者：Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0018】 如本文所使用，術語「脂族基」或「脂族基團」意思指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即，未分支)或分支鏈、經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族基之單環烴或雙環烴(在本文中又稱為「碳環」、「環脂族基」或「環烷基」)，其與分子其餘部分具有單一連接點。除非另外說明，否則脂族基團含有1至6個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族團含有1至5個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基團含有1至4個脂族碳原子。在又其他實施

例中，脂族基團含有1至3個脂族碳原子，且在又其他實施例中，脂族基團含有1至2個脂族碳原子。在一些實施例中，「環脂族基」(或「碳環」或「環烷基」)係指完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族基之單環C_3-C_6烴，其與分子其餘部分具有單一連接點。適合脂族基團包括(但不限於)直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其混合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

【0019】 如本文所使用，術語「橋連雙環」係指具有至少一個橋鍵之任何雙環環系統，亦即碳環或雜環、飽和或部分不飽和基團。如IUPAC所定義，「橋鍵」係多個原子或一個原子之非分支鏈或連接兩個橋頭之價鍵，其中「橋頭」係鍵結至三個或三個以上骨架原子(除氫以外)之環系統之任何骨架原子。在一些實施例中，橋連雙環基團具有7至12個環成員及0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子。該等橋連雙環基團係此項技術中熟知的且包括在下文中闡述之該等基團，其中各基團在任何可取代碳或氮原子處連接至分子其餘部分。除非另外說明，否則橋連雙環基團視情況經一或多個如關於脂族基團所闡述之取代基取代。另外或替代地，橋連雙環基團之任何可取代氮視情況經取代。例示性橋連雙環包括：



【0020】 術語「低碳數烷基」係指C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。例示性低碳數烷基係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

【0021】 術語「低碳數鹵烷基」係指經一或多個鹵素原子取代之C_{1-4}直鏈或分支鏈烷基。

【0022】 術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多個(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可取代氮，例如N(如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啶基中)或NR^+ (如在N-經取代之吡咯啶基中))。

【0023】 如本文所使用，術語「不飽和」意謂一個部分具有一或多個不飽和單元。

【0024】 如本文所使用，術語「二價C_{1-8}(或C_{1-6})飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈」係指如本文所定義的直鏈或分支鏈二價伸烷基、伸烯基及伸炔基鏈。

【0025】 術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」係聚亞甲基，亦即-$(CH_2)_n$-，其中n係正整數，較佳為1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。經取代之伸烷基鏈係一或多個亞甲基氫原子經取代基置換之聚亞甲基。適合取代基包括下文關於經取代脂族基團所描述之該等取代基。

【0026】 術語「伸烯基」係指二價烯基。經取代伸烯基鏈係含有至少一個雙鍵之聚亞甲基，其中一或多個氫原子經取代基置換。適合取代基包括下文關於經取代脂族基團所描述之該等取代基。

【0027】 術語「鹵素」意謂F、Cl、Br或I。

【0028】 單獨使用或作為較大部分之一部分，如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中使用之術語「芳基」係指具有總共五至十四個環成員之單環或雙環環系統，其中該系統中之至少一個環係芳族環且其中該系統中之每個環含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。在本發明之某些實施例中，「芳基」係指包括(但不限於)苯基、聯苯基、萘基、蒽基及其類似基團之芳族環系統，其可帶有一或多個取代基。如本文所使用，在術語「芳基」範圍內亦包括芳族環與一或多個非芳族環稠合之基團，諸如二氫茚基、鄰苯二甲醯亞胺基、萘醯亞胺基、啡啶基或四氫萘基，及其類似基團。

【0029】 單獨使用或作為較大部分，例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」之一部分使用的術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至10個環原子，較佳5、6或9個環原子；在環陣列中共有6、10或14個π電子；且除碳原子外，還具有1至5個雜原子之基團。術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式，及鹼性氮之任何四級銨化形式。雜芳基包括(但不限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑

基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲嗪基、嘌呤基、喋啶基及喋啶基。如本文所使用，術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括雜芳族環與一或多個芳基環、環脂族環或雜環基環稠合之基團，其中除非另外說明，否則連接基團或連接點係在雜芳族環上或在雜芳族環所稠合之一個環上。非限制性實例包括吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喏啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基及四氫異喹啉基。雜芳基可為單環或雙環的。術語「雜芳基(heteroaryl)」可與術語「雜芳基環(heteroaryl ring)」、「雜芳基(heteroaryl group)」或「雜芳族基(heteroaromatic)」互換使用，該等術語中之任一個包括視情況經取代之環。術語「雜芳烷基」係指經雜芳基取代之烷基，其中烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

【0030】如本文所使用，術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基團(heterocyclic radical)」及「雜環(heterocyclic ring)」可互換使用且係指穩定5至7員單環或7至10員雙環雜環部分，其為飽和或部分不飽和的，且除碳原子以外，還具有一或多個，較佳一至四個如上文所定義之雜原子。當關於雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。舉例而言，在具有0至3個選自氧、硫或氮之雜原子的飽和或部分不飽和環中，氮可為N (如在3,4-二氫-2*H*-吡咯基中)、NH (如在吡咯啶基中)或$^{+}$NR(如在N-經取代之吡咯啶基中)。

【0031】雜環可在任何雜原子或碳原子處連接至其側基，由此產生穩定結構，且任何環原子可視情況經取代。此類飽和或部分不飽和雜環基

團之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啶基、哌啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啶基、哌嗪基、二噁烷基、二氧雜環戊烷基、二氮呼基、噁氮呼基、噻環氮己三烯基、嗎啉基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷及奎寧環基。術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基環(heterocyclyl ring)」、「雜環基團(heterocyclic group)」、「雜環部分(heterocyclic moiety)」及「雜環基團(heterocyclic radical)」在本文中可互換使用，且亦包括雜環基環與一或多個芳基、雜芳基或環脂族環稠合之基團，諸如吲哚啉基、3*H*-吲哚基、吭烷基、啡啶基或四氫喹啉基。雜環基可為單環或雙環的。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中烷基及雜環基部分獨立地視情況經取代。

【0032】 如本文所使用，術語「部分不飽和」係指包括至少一個雙鍵或參鍵之環部分。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不意欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

【0033】 如本文所述，本發明化合物可含有「視情況經取代」之部分。一般而言，術語「經取代」無論前面是否有術語「視情況」均意謂指定部分之一或多個氫經適合取代基置換。除非另有指示，否則「視情況經取代」之基團可在基團之每個可取代位置處具有適合取代基，且當任何給定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定基團之取代基取代時，在每一位置處之取代基可相同或不同。本發明所預想之取代基之組合較佳為使得形成穩定或化學上可行之化合物的組合。如本文所使用，術語「穩定」係指化合物在經歷允許其製造、偵測以及在某些實施例中其回收、純化及用於本文所揭示之一或多個目的之條件時不發生實質上改變。

【0034】「視情況經取代」之基團的可取代碳原子上之適合單價取代基獨立地為鹵素；$-(CH_2)_{0-4}R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$；$-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$，$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可經$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可經$R^\circ$取代；-CH=CHPh，其可經$R^\circ$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可經$R^\circ$取代；$-NO_2$；-CN；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$；$-N(R^\circ)C(NR^\circ)N(R^\circ)_2$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$；$-C(S)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$；$-SC(S)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$；$-C(S)NR^\circ_2$；$-C(S)SR^\circ$；$-SC(S)SR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$；$-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(O)C(O)R^\circ$；$-C(O)CH_2C(O)R^\circ$；$-C(NOR^\circ)R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$；$-S(O)_2NR^\circ_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$；$-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$；$-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$；$-N(OR^\circ)R^\circ$；$-C(NH)NR^\circ_2$；$-P(O)_2R^\circ$；$-P(O)R^\circ_2$；$-OP(O)R^\circ_2$；$-OP(O)(OR^\circ)_2$；$-SiR^\circ_3$；$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)O-N(R^\circ)_2$；或$-(C_{1-4}$直鏈或分支鏈伸烷基$)C(O)O-N(R^\circ)_2$，其中各$R^\circ$可以如下所定義經取代且獨立地為氫、$C_{1-6}$脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2$-(5至6員雜芳基環)，或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環，或儘管以上定義，但兩個獨立出現之R°與其插入原子連在一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的3至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環，其可以如下所定義經

取代。

【0035】 R°(或由兩個獨立出現之R°與其插入原子連在一起形成之環)上之適合單價取代基獨立地為鹵素、-$(CH_2)_{0-2}R^•$、-(鹵基$R^•$)、-$(CH_2)_{0-2}OH$、-$(CH_2)_{0-2}OR^•$、-$(CH_2)_{0-2}CH(OR^•)_2$、-O(鹵基$R^•$)、-CN、-N_3、-$(CH_2)_{0-2}C(O)R^•$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、-$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^•$、-$(CH_2)_{0-2}SR^•$、-$(CH_2)_{0-2}SH$、-$(CH_2)_{0-2}NH_2$、-$(CH_2)_{0-2}NHR^•$、-$(CH_2)_{0-2}NR^•_2$、-NO_2、-$SiR^•_3$、-$OSiR^•_3$、-$C(O)SR^•$、-(C_{1-4}直鏈或分支鏈伸烷基)$C(O)OR^•$或-$SSR^•$，其中各$R^•$未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地選自C_{1-4}脂族基、-CH_2Ph、-$O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。R°之飽和碳原子上的適合二價取代基包括=O及=S。

【0036】 「視情況經取代」之基團之飽和碳原子上的適合二價取代基包括以下：=O、=S、$=NNR^*_2$、$=NNHC(O)R^*$、$=NNHC(O)OR^*$、$=NNHS(O)_2R^*$、$=NR^*$、$=NOR^*$、$-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$或$-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$，其中R^*在每次出現時各自獨立地選自氫、可如下文所定義經取代之C_{1-6}脂族基，或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。結合至「視情況經取代之」基團之鄰接可取代碳的適合二價取代基包括：$-O(CR^*_2)_{2-3}O-$，其中R^*在每次出現時獨立地選自氫、可如下所定義經取代之C_{1-6}脂族基，或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0037】 R^*之脂族基上的適合取代基包括鹵素、-$R^•$、-(鹵基$R^•$)、-OH、-$OR^•$、-O(鹵基$R^•$)、-CN、-C(O)OH、-$C(O)OR^•$、-NH_2、-$NHR^•$、-$NR^•_2$或-NO_2，其中各$R^•$未經取代或在前面有「鹵基」之情況下

僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0038】「視情況經取代」之基團之可取代氮上的適合取代基包括$-R^{\dagger}$、$-NR^{\dagger}_2$、$-C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)OR^{\dagger}$、$-C(O)C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、$-S(O)_2R^{\dagger}$、$-S(O)_2NR^{\dagger}_2$、$-C(S)NR^{\dagger}_2$、$-C(NH)NR^{\dagger}_2$或$-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$；其中各$R^{\dagger}$獨立地為氫、可以如下所定義經取代之$C_{1-6}$脂族基、未經取代之-OPh或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之5至6員飽和、部分不飽和或芳基環，或儘管以上定義，但兩個獨立出現之$R^{\dagger}$與其插入原子連在一起形成具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的未經取代之3至12員飽和、部分不飽和或芳基單環或雙環。

【0039】$R^{\dagger}$之脂族基上的適合取代基獨立地為鹵素、$-R^{\bullet}$、-(鹵基$R^{\bullet}$)、-OH、$-OR^{\bullet}$、-O(鹵基$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、$-NHR^{\bullet}$、$-NR^{\bullet}_2$或$-NO_2$，其中各$R^{\bullet}$未經取代或在前面有「鹵基」之情況下僅經一或多個鹵素取代，且獨立地為C_{1-4}脂族基、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0至4個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員飽和、部分不飽和或芳基環。

【0040】如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範圍內適於與人類及低等動物之組織接觸使用而無不當毒性、刺激、過敏反應及其類似情形且與合理效益/風險比相稱的鹽。醫藥學上可接受之鹽係此項技術中所熟知的。舉例而言，S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細描述了醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之

鹽包括衍生自適合無機及有機酸及鹼之鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例係胺基與無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸，或與有機酸諸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸形成之鹽，或藉由使用此項技術中使用之其他方法諸如離子交換形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。

【0041】 衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括使用相對離子諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根形成之無毒銨、四級銨及胺陽離子鹽。

【0042】 除非另外陳述，否則本文中描繪之結構亦意欲包括該結構之所有異構體(例如對映異構體、非對映異構體及幾何異構體(或構形異構體))形式；例如，各不對稱中心之R與S組態、Z與E雙鍵異構體，以及Z與E構形異構體。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構

體、非對映異構體及幾何異構體(或構形異構體)混合物在本發明之範圍內。除非另外陳述，否則本發明化合物之所有互變異構形式均在本發明之範圍內。另外，除非另外陳述，否則本文中所描繪之結構亦意欲包括僅在存在一或多個同位素增濃原子方面不同之化合物。舉例而言，包括氫經氘或氚置換或碳經^{13}C或^{14}C增濃之碳置換的具有本發明結構之化合物在本發明之範圍內。此類化合物可用作例如分析工具、生物分析中之探針或根據本發明之治療劑。在某些實施例中，所提供之化合物的彈頭部分R^1包含一或多個氘原子。在某些實施例中，所提供之化合物的環B可經一或多個氘原子取代。

【0043】 如本文所使用，術語「抑制劑」定義為以可量測親和力結合至及/或抑制TYK2之化合物。在某些實施例中，抑制劑之IC_{50}及/或結合常數小於約50 μM、小於約1 μM、小於約500 nM、小於約100 nM、小於約10 nM或小於約1 nM。

【0044】 本發明化合物可繫栓至可偵測部分。應瞭解，該等化合物可用作顯影劑。一般熟習此項技術者應認識到，可偵測部分可經由適合取代基連接至所提供之化合物。如本文所使用，術語「適合取代基」係指能夠共價連接至可偵測部分之部分。此類部分係一般熟習此項技術者熟知的且包括含有例如羧酸酯部分、胺基部分、硫醇部分或羥基部分等等之群。應瞭解，此類部分可直接連接或經由繫栓基團，諸如二價飽和或不飽和烴鏈連接至所提供之化合物。在一些實施例中，此類部分可經由點擊化學連接。在一些實施例中，該等部分可經由疊氮化合物與炔視情況在銅催化劑存在下進行之1,3-環加成連接。使用點擊化學之方法係此項技術中已知的且包括Rostovtsev等人, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, **41**, 2596-99及Sun

等人, Bioconjugate Chem., 2006, **17**, 52-57所述之方法。

【0045】 如本文所使用，術語「可偵測部分」與術語「標記」可互換使用且係指能夠經偵測之任何部分，例如初級標記及次級標記。初級標記，諸如放射性同位素(例如氚、^{32}P、^{33}P、^{35}S或^{14}C)、質量標籤及螢光標記係產生信號之報導基團，其可以經偵測，無需進一步修飾。可偵測部分亦包括發光及磷光基團。

【0046】 如本文所使用，術語「次級標記」係指需要存在第二中間體以產生可偵測信號之部分，諸如生物素及各種蛋白質抗原。就生物素而言，二級中間體可包括抗生蛋白鏈菌素-酶偶聯物。就抗原標記而言，二級中間體可包括抗體-酶偶聯物。一些螢光基團充當次級標記，因為其在非放射螢光共振能量轉移(FRET)過程中將能量轉移至另一基團，且第二基團產生偵測信號。

【0047】 如本文所使用，術語「螢光標記」、「螢光染料」及「螢光團」係指吸收指定激發波長之光能且發生不同波長之光能的部分。螢光標記之實例包括(但不限於)：Alexa Fluor染料(Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660及Alexa Fluor 680)、AMCA、AMCA-S、BODIPY染料(BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665)、羧基若丹明(Carboxyrhodamine) 6G、羧基-X-若丹明(ROX)、Cascade Blue、Cascade Yellow、香豆素343、花青染料(Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5)、丹磺醯基、Dapoxyl、二烷基胺基香豆

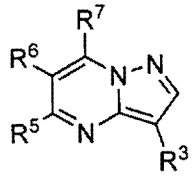
素、4',5'-二氯-2',7'-二甲氧基-螢光素、DM-NERF、伊紅(Eosin)、赤蘚紅(Erythrosin)、螢光素、FAM、羥基香豆素、IRDye (IRD40、IRD 700、IRD 800)、JOE、Lissamine若丹明B、瑪麗娜藍(Marina Blue)、甲氧基香豆素、萘并螢光素、俄勒岡綠(Oregon Green) 488、俄勒岡綠500、俄勒岡綠514、太平洋藍、PyMPO、芘、若丹明B、若丹明6G、若丹明綠、若丹明紅、Rhodol Green、2',4',5',7'-四-溴硫-螢光素、四甲基-若丹明(TMR)、羧基四甲基若丹明(TAMRA)、德克薩斯紅(Texas Red)、德克薩斯紅-X。

【0048】 如本文所使用，術語「質量標籤」係指能夠使用質譜(MS)偵測技術，根據其質量獨特地偵測的任何部分。質量標籤之實例包括電泳釋放標籤，諸如N-[3-[4'-[(對甲氧基四氟苯甲基)氧基]苯基]-3-甲基二羥丙酮]異哌啶甲酸、4'-[2,3,5,6-四氟-4-(五氟苯氧基)]甲基苯乙酮及其衍生物。此等質量標籤之合成及效用描述於美國專利4,650,750、4,709,016、5,360,8191、5,516,931、5,602,273、5,604,104、5,610,020及5,650,270中。質量標籤之其他實例包括(但不限於)具有不同長度及鹼基組成之核苷酸、雙脫氧核苷酸、寡核苷酸，具有不同長度及單體組成之寡肽、寡醣及其他合成聚合物。具有適當質量範圍(100-2000道爾頓)之多種中性及帶電有機分子(生物分子或合成化合物)亦可用作質量標籤。

【0049】 如本文所使用，術語「可量測親和力」及「可量測地抑制」意謂在包含本發明化合物或其組合物及TYK2蛋白質激酶之樣品與包含TYK2蛋白質激酶且不存在該化合物或其組合物之等效樣品之間TYK2蛋白質激酶活性之可量測變化。

3. 例示性實施例之說明：

【0050】 如上文所述，在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^3係-C(O)NH_2；-C(O)NHR^{3A}；-C(O)$N(R^{3A})_2$；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環，其中該環經m個R^{3B}取代；

R^5係氫或-L^1-R^{5A}；

R^6係氫、R^A或R^B；

或R^5及R^6與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環，其中該環經R^{5A}及n個R^C取代；

R^7係氫、鹵素、-NH_2、-NHR^{7A}或-NHC(O)R^{7A}；

或R^6及R^7與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環；其中該環經p個R^C取代；

L^1係共價鍵或C_{1-4}二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：-$C(R^{5B})_2$-、-$CH(R^{5B})$-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)$S(O)_2$-、-$S(O)_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-；

R^{3A}及R^{7A}各自獨立地為R^B，且各自經q個R^C取代；

R^{5A}及在每種情況下之R^{5B}各自獨立地為R^A或R^B，且各自經r個R^C取代；

R^A在每種情況下獨立地為側氧基、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

R^B在每種情況下獨立地為C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；3至7員飽和或部分不飽和碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；

R^C在每種情況下獨立地為側氧基、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

各R獨立地為氫或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳

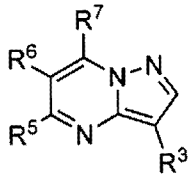
基環，或：

同一氮上的兩個R基團與其中間原子結合在一起形成除氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

其中結合至碳之各氫可以視情況且獨立地經氘置換；且

m、n、p、q及r在每種情況下獨立地為0、1、2、3或4。

【0051】 在某些實施例中，本發明提供一種式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^3 係 $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)NHR^{3A}$ ； $-C(O)N(R^{3A})_2$ ； $-C(O)OR$ ； $-C(O)NOR$；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環，其中該環經m個R^{3B}取代；

R^5係氫或$-L^1-R^{5A}$；

R^6係氫、R^A或R^B；

或R^5及R^6與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環，其中該環經R^{5A}及n個R^C取代；

R^7係氫、鹵素、$-NH_2$、$-NHR^{7A}$或$-NHC(O)R^{7A}$；

或R^6及R^7與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環；其中該環經p個R^C取代；

L^1係共價鍵或C_{1-4}二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈

之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：$-C(R^{5B})_2-$、$-CH(R^{5B})-$、$-N(R)-$、$-N(R)C(O)-$、$-C(O)N(R)-$、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、$-O-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-S-$、$-S(O)-$或$-S(O)_2-$；

R^{3A}及R^{7A}各自獨立地為R^B，且各自經q個R^C取代；

R^{5A}及在每種情況下之R^{5B}各自獨立地為R^A或R^B，且各自經r個R^C取代；

R^A在每種情況下獨立地為側氧基、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OR$、$-SR$、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、$-S(O)NR_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

R^B在每種情況下獨立地為C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；3至7員飽和或部分不飽和碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；

R^C在每種情況下獨立地為側氧基、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OR$、$-SR$、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、$-S(O)NR_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$，或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具

有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

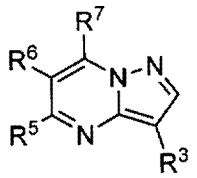
各R獨立地為氫或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，或：

同一氮上的兩個R基團與其插入原子連在一起形成除氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

其中結合至碳之各氫可以視情況且獨立地經氘置換；且

m、n、p、q及r在每種情況下獨立地為0、1、2、3或4。

【0052】 在某些實施例中，本發明提供一種式**I'**之化合物：



I'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^3 係 $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)NHR^{3A}$ ； $-C(O)N(R^{3A})_2$ ； $-C(O)OR$ ； $-C(O)NHOR$；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環，其中該環經m個R^{3B}取代；

R^5係氫或$-L^1-R^{5A}$；

R^6係氫、R^A或R^B；

或R^5及R^6與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環，其中該環經R^{5A}及n個R^C

取代；

R^7係氫、鹵素、$-NH_2$、$-NHR^{7A}$或$-NHC(O)R^{7A}$；

或R^6及R^7與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環；其中該環經p個R^C取代；

L^1係共價鍵或C_{1-4}二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：$-C(R^{5B})_2-$、$-CH(R^{5B})-$、$-N(R)-$、$-N(R)C(O)-$、$-C(O)N(R)-$、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、$-O-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-S-$、$-S(O)-$或$-S(O)_2-$；

R^{3A}及R^{7A}各自獨立地為R^B，且各自經q個R^C取代，其中同一碳上的兩個R^C取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和螺環稠合雜環，或其中相鄰碳上的兩個R^C取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和稠合雜環；

R^{5A}及在每種情況下之R^{5B}各自獨立地為R^A或R^B，且各自經r個R^C取代；

R^A在每種情況下獨立地為側氧基、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OR$、$-SR$、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、$-S(O)NR_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-C(O)NR_2$、$-C(O)N(R)OR$、$-OC(O)R$、$-OC(O)NR_2$、$-N(R)C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$；

R^B在每種情況下獨立地為C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自

氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；3至7員飽和或部分不飽和碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；

R^C在每種情況下獨立地為側氧基、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$，或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，其中同一碳上的兩個可選取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和螺環稠合雜環，或其中相鄰碳上的兩個可選取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和稠合雜環；

各R獨立地為氫或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，或：

同一氮上的兩個R基團與其插入原子連在一起形成除氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

其中結合至碳之各氫可以視情況且獨立地經氘置換；且

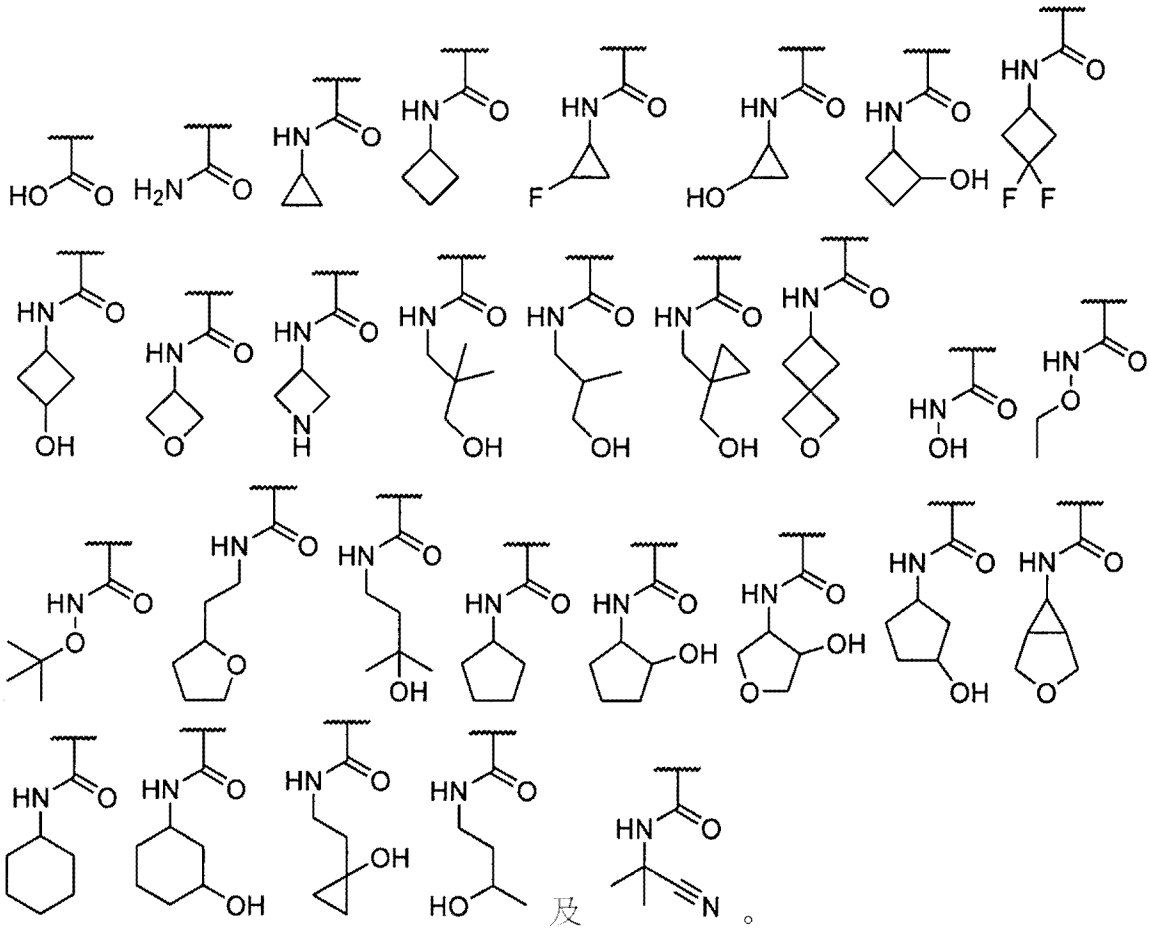
m、n、p、q及r在每種情況下獨立地為0、1、2、3或4。

【0053】 如上文大體上所定義，R^3係-C(O)NH_2；-C(O)NHR^{3A}；-C(O)$N(R^{3A})_2$；-C(O)OR；-C(O)NOR；-C(O)NHOR；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環，其中該環經m個R^{3B}取代。在一些實施例中，R^3係-C(O)NH_2；-C(O)NHR^{3A}；-C(O)$N(R^{3A})_2$；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環，其中該環經m個R^{3B}取代。在一些實施例中，R^3係-C(O)NH_2或-C(O)NHR^{3A}。在一些實施例中，R^3係-C(O)NOR。在一些實施例中，R^3係-C(O)OR。

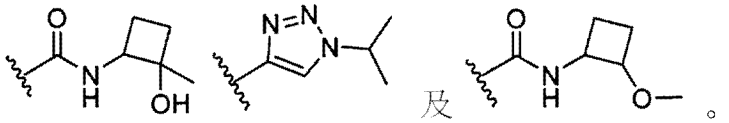
【0054】 在一些實施例中，R^3係-C(O)$N(R^{3A})_2$。在一些實施例中，R^3係-C(O)NHOR。在一些實施例中，R^3係具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環，其中該環經m個R^{3B}取代。

【0055】 在一些實施例中，R^3係-C(O)NH_2。在一些實施例中，R^3係-C(O)NHR^{3A}。在一些實施例中，R^3係-C(O)NHOR或-C(O)OR。在一些實施例中，R^3係-C(O)NH_2、-C(O)NHR^{3A}、-C(O)NHOR或-C(O)OR。在一些實施例中，R^3係-C(O)NH_2、-C(O)NHR^{3A}或-C(O)NHOR。

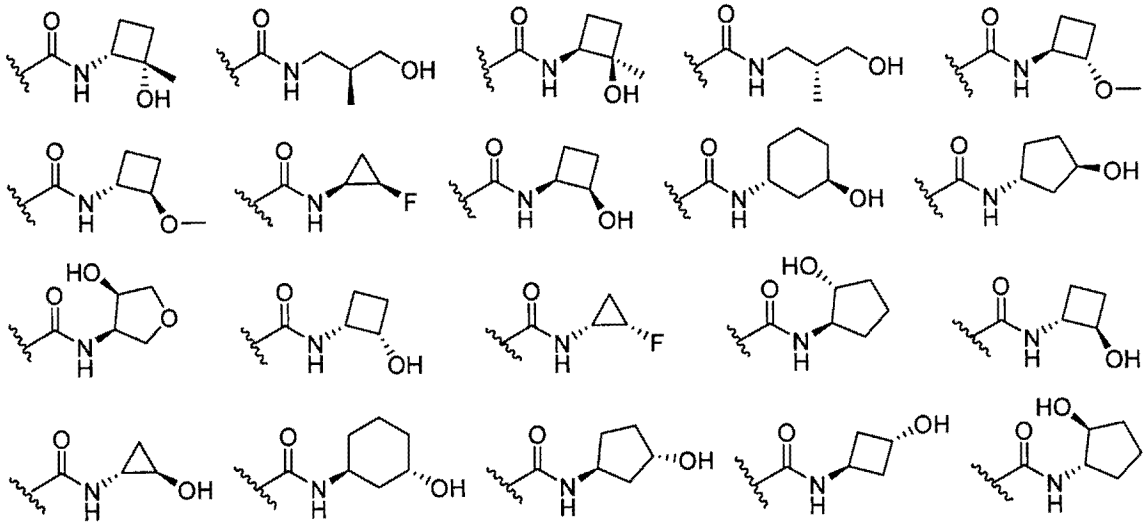
【0056】 在一些實施例中，R^3係選自以下：

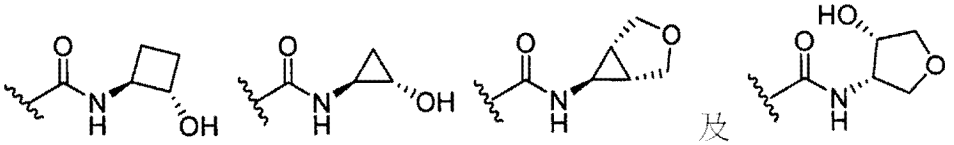


【0057】在一些實施例中，R^3係選自以下：

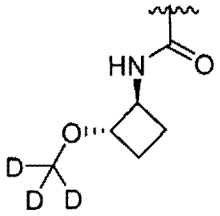


【0058】在一些實施例中，R^3係選自以下：

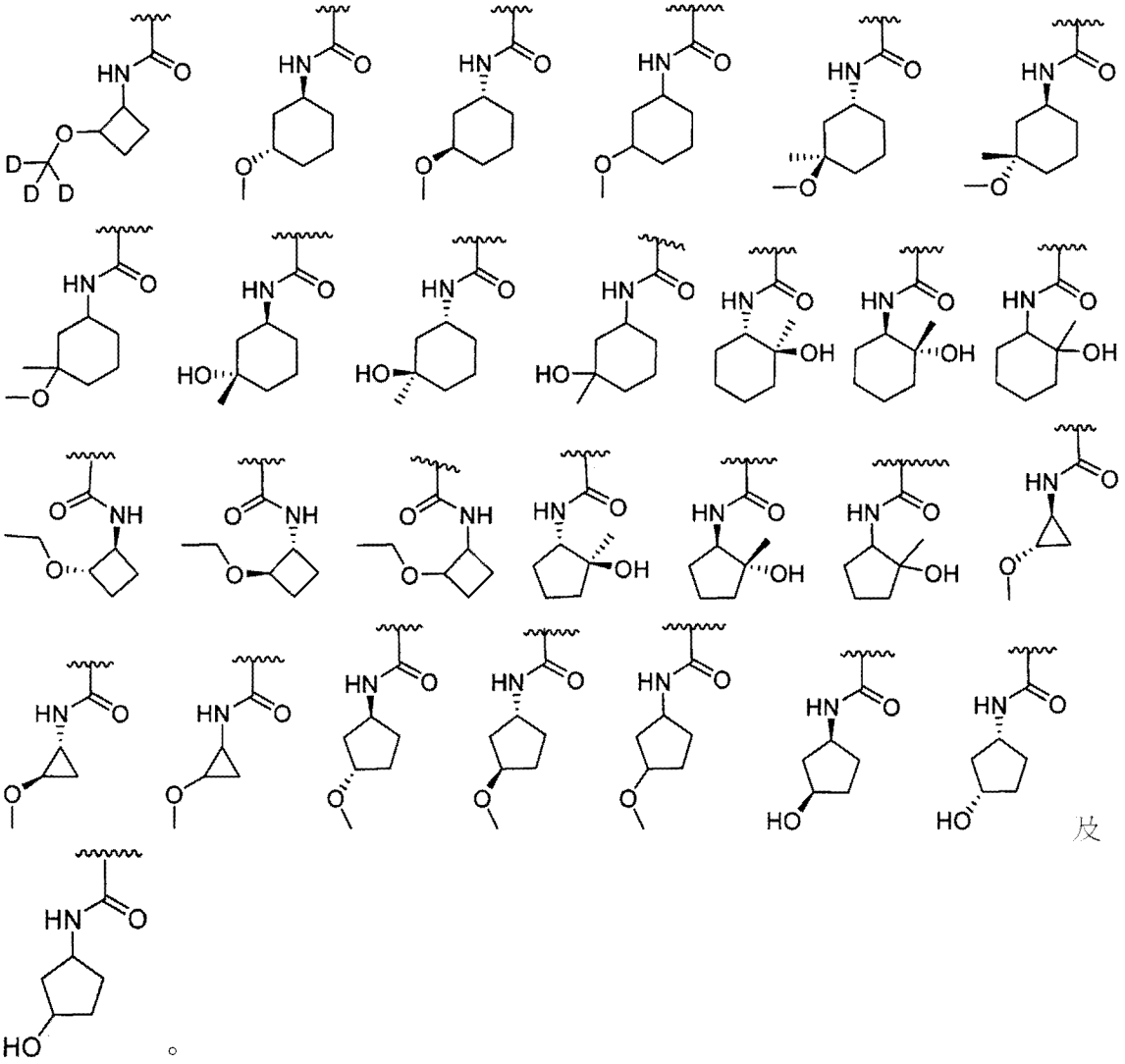



及

。



【0059】在一些實施例中，R^3係選自以下：


及

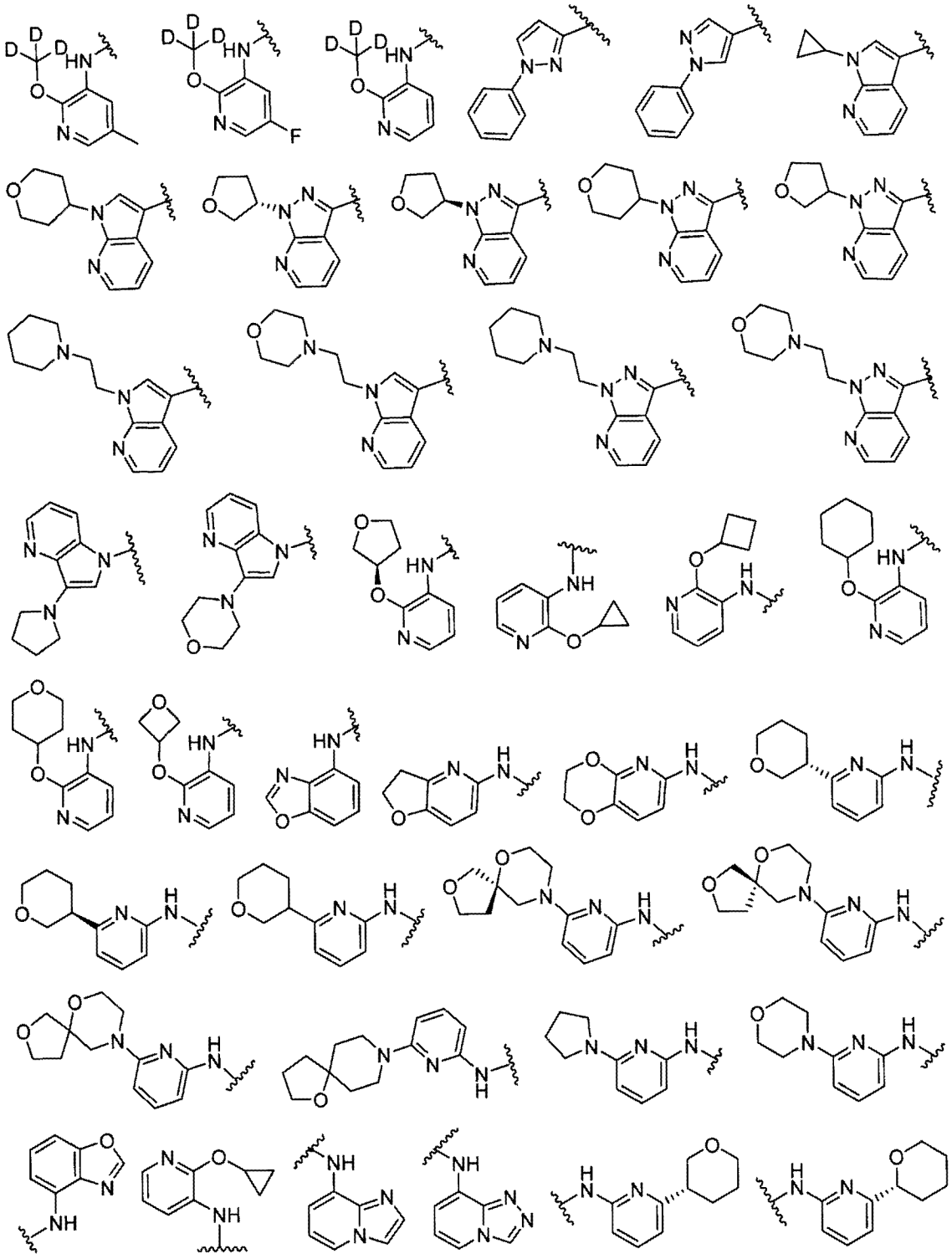
。

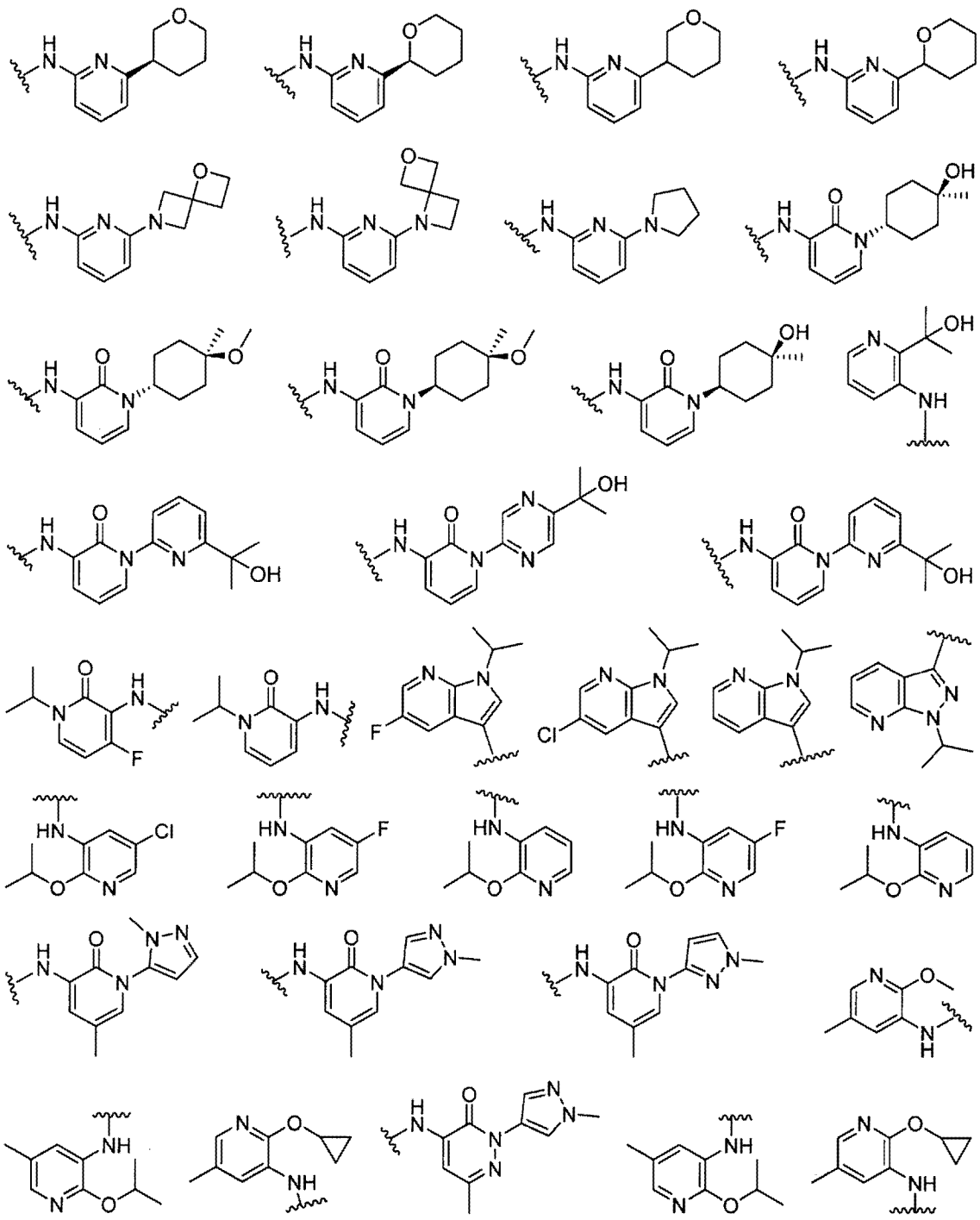
【0060】在一些實施例中，R^3係選自下表**1**中描繪者。

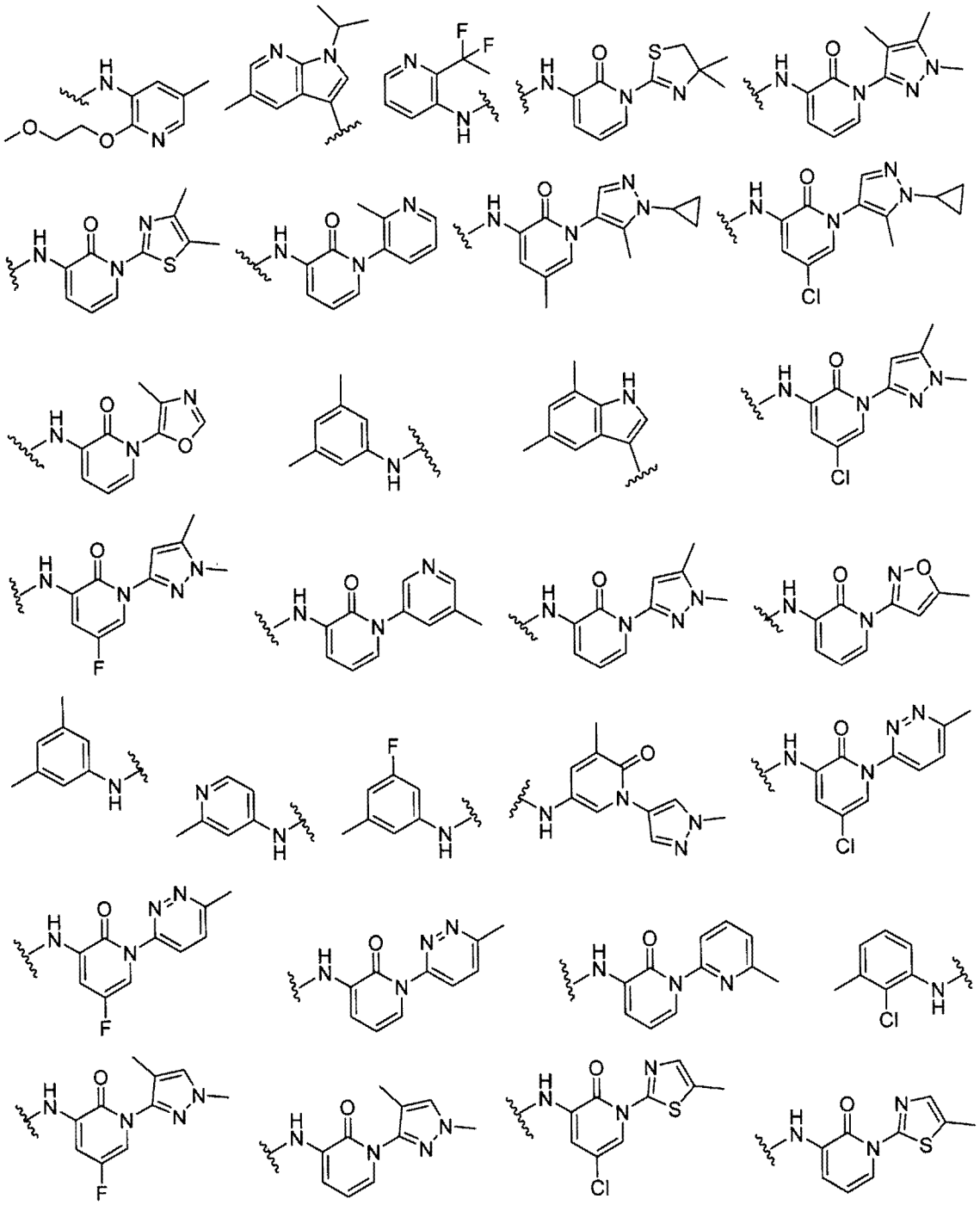
【0061】如上文大體上所定義，R^5係氫或$-L^1-R^{5A}$；或R^5及R^6與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環，其中該環經R^{5A}及n個R^C取代。在一些實施例中，R^5係氫。在一些實施例中，R^5係$-L^1-R^{5A}$。

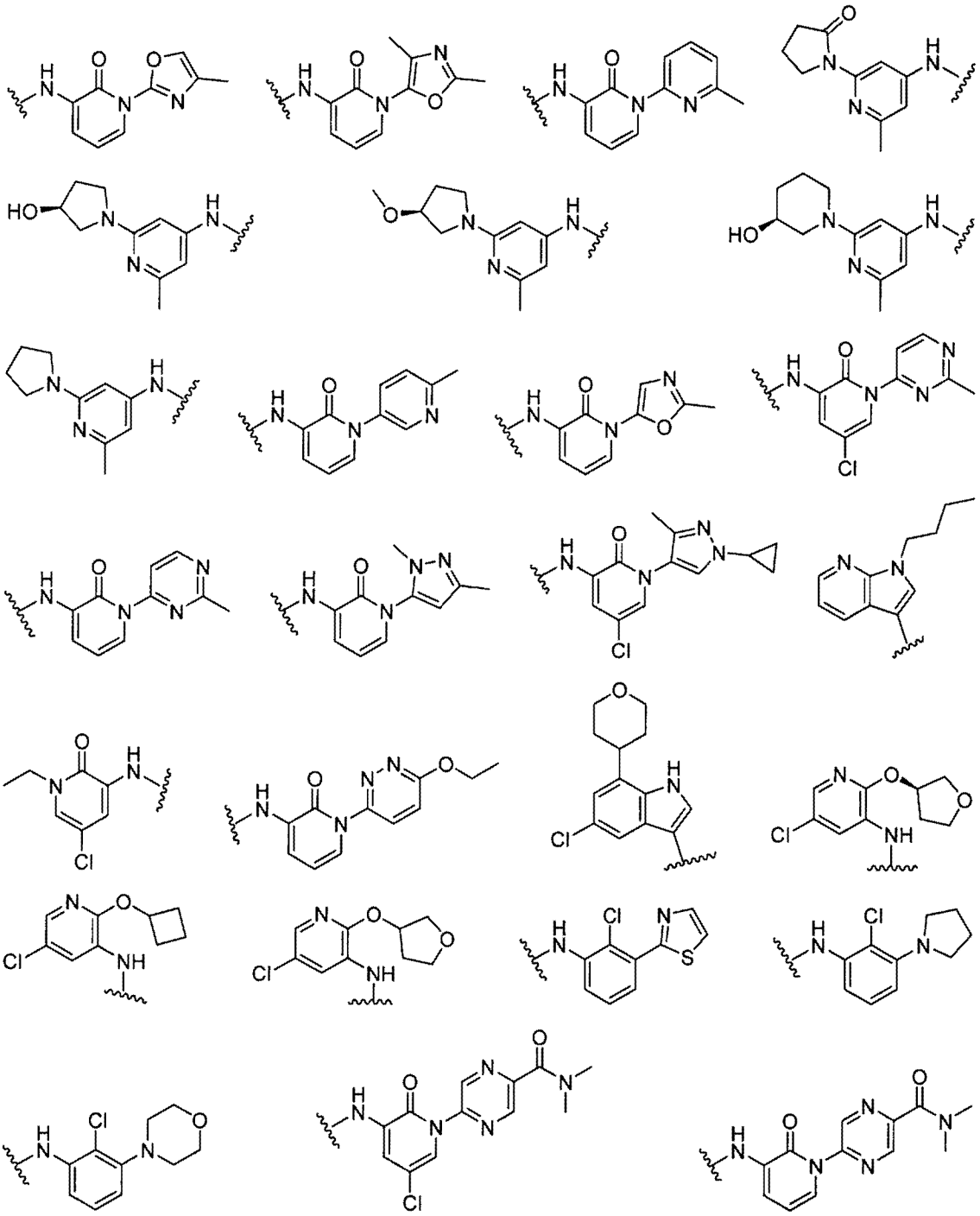
【0062】 在一些實施例中，R^5及R^6與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環，其中該環經R^{5A}及n個R^C取代。在一些實施例中，R^5係氫或$-L^1-R^{5A}$。

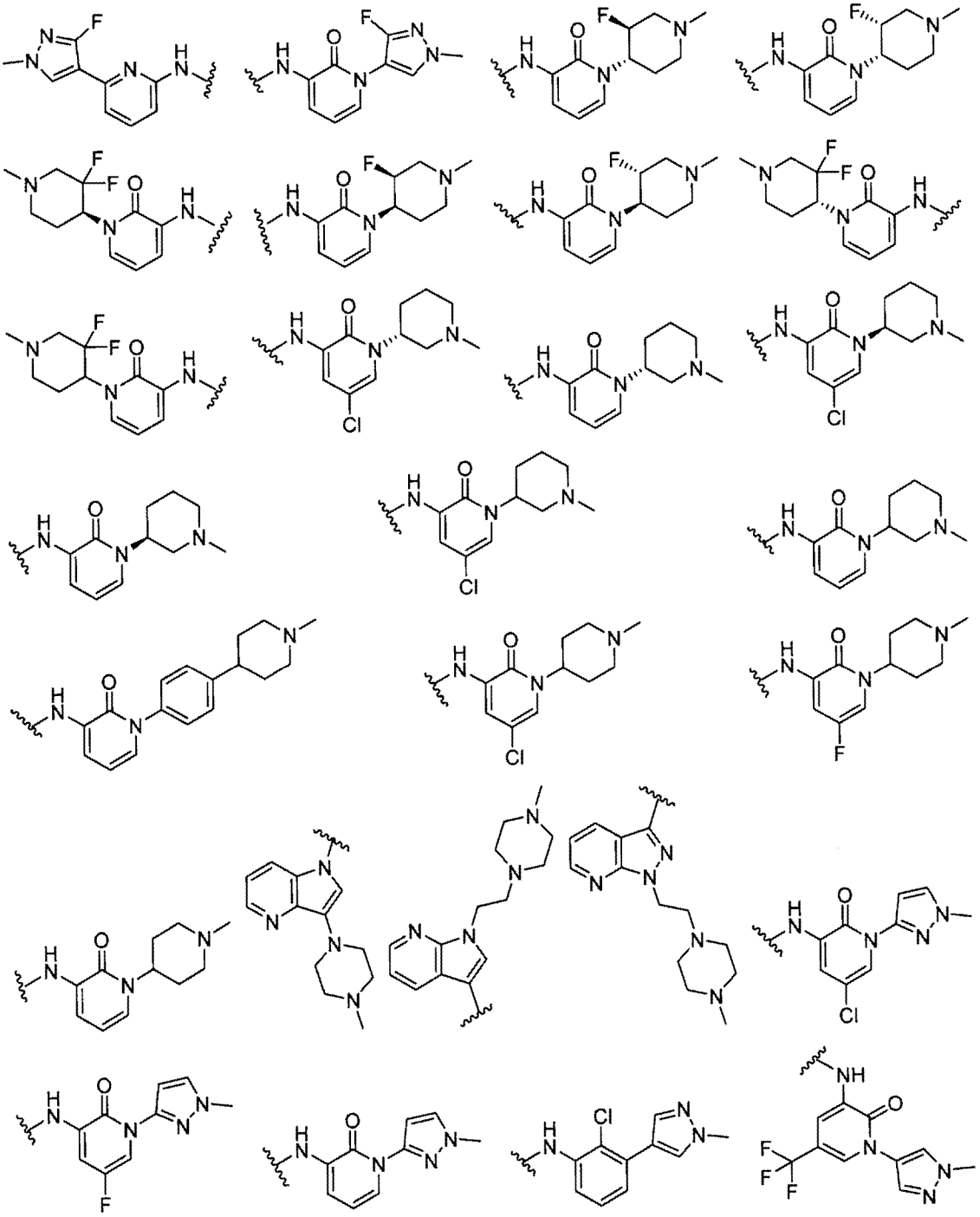
【0063】 在一些實施例中，R^5係選自以下：

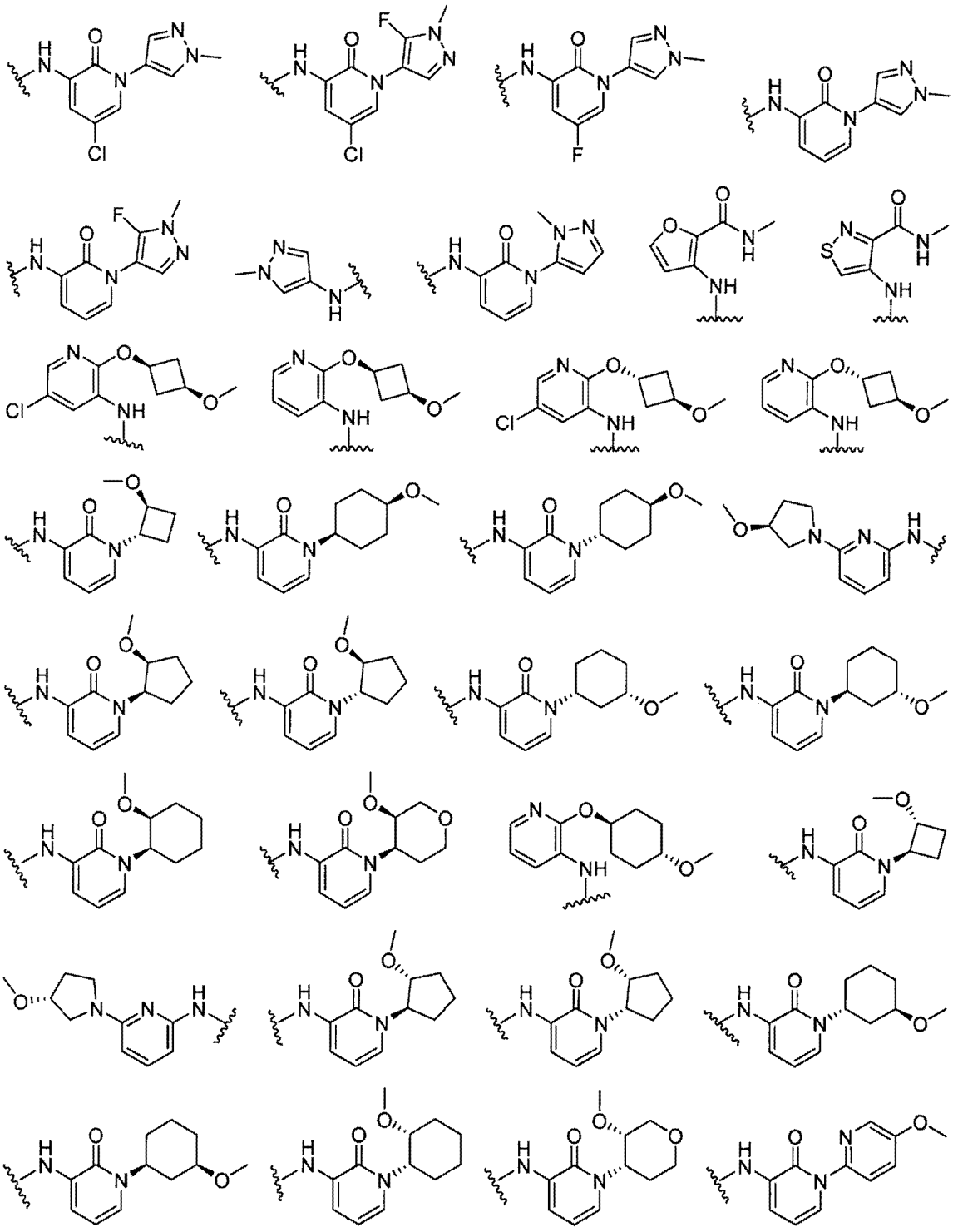


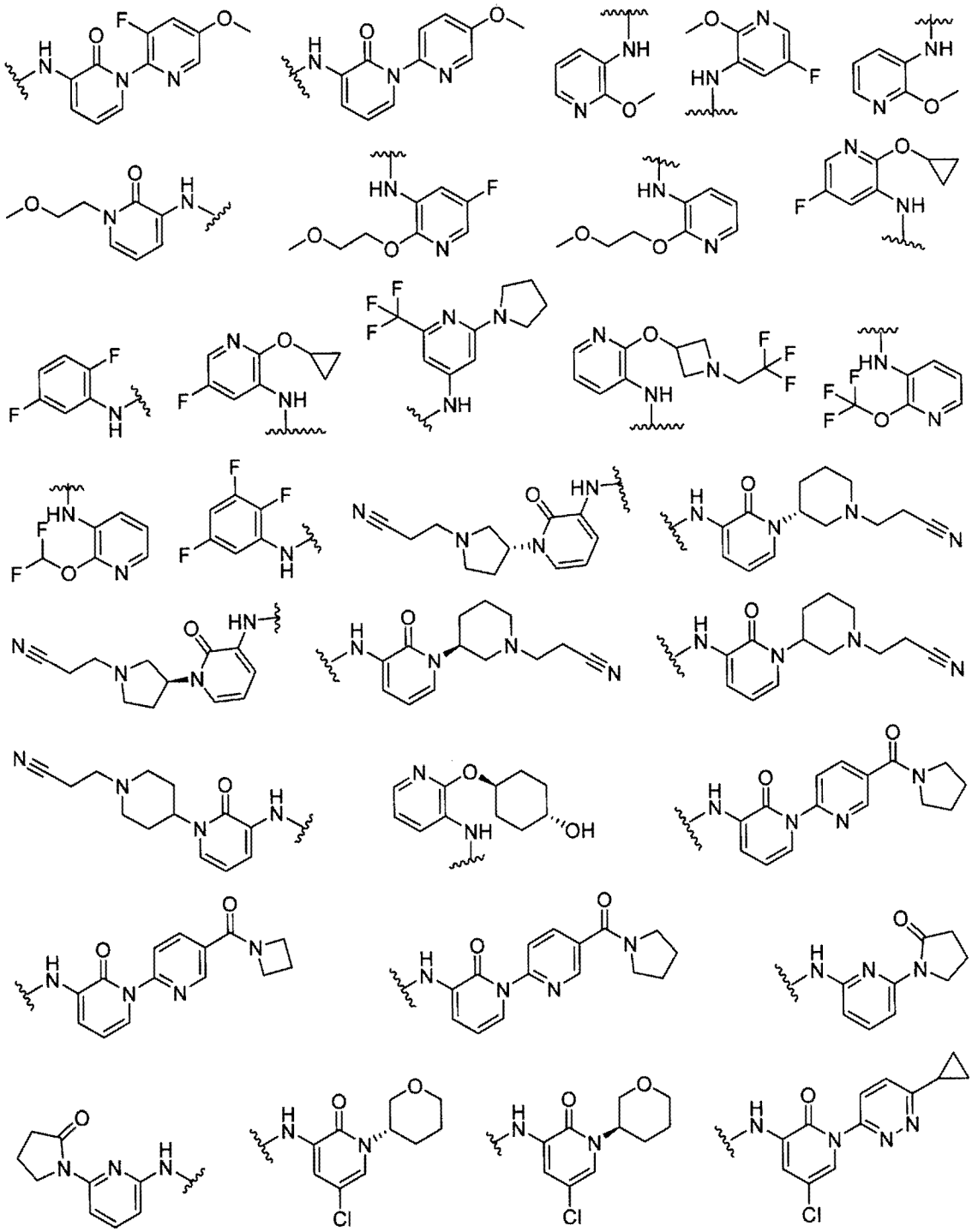


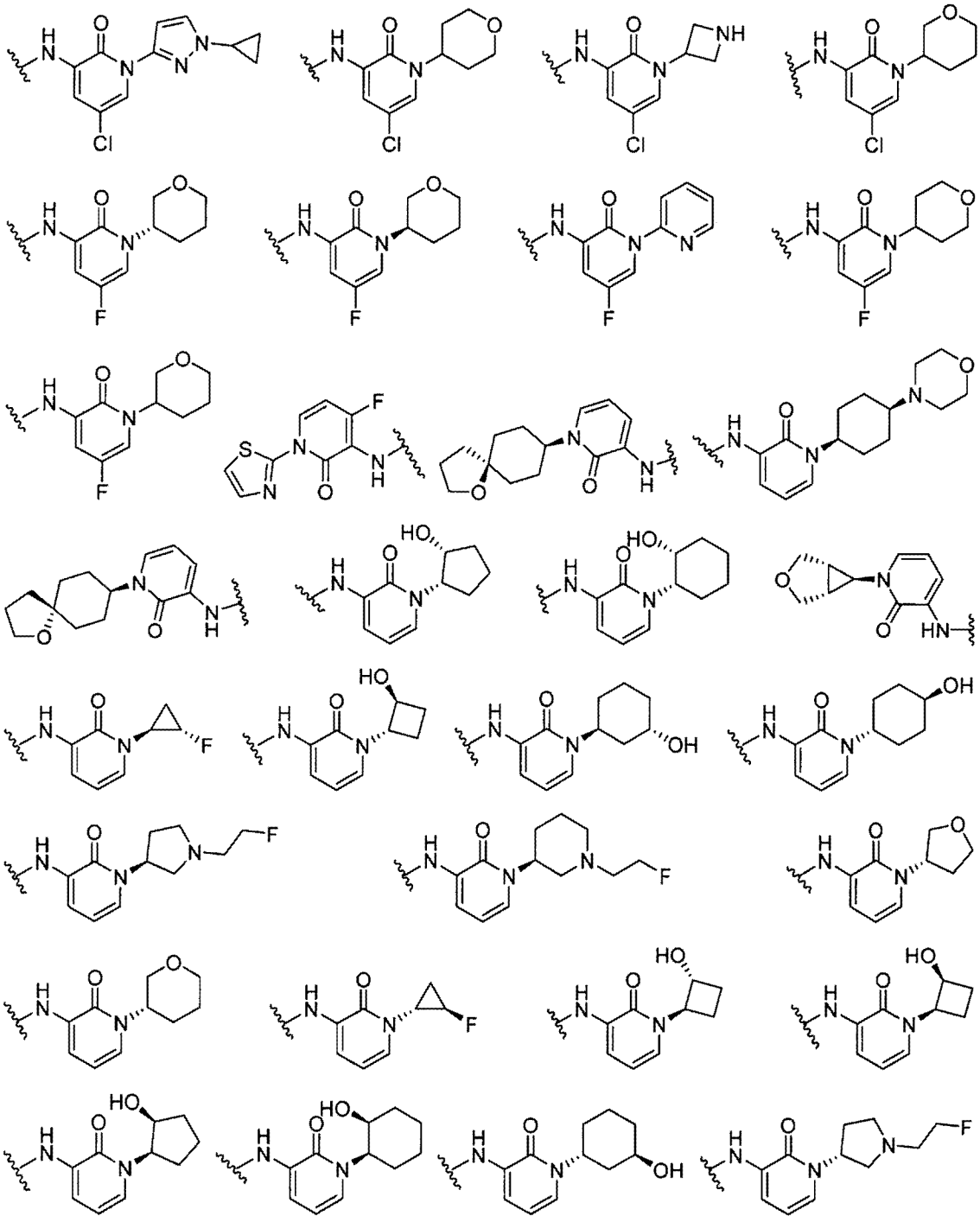


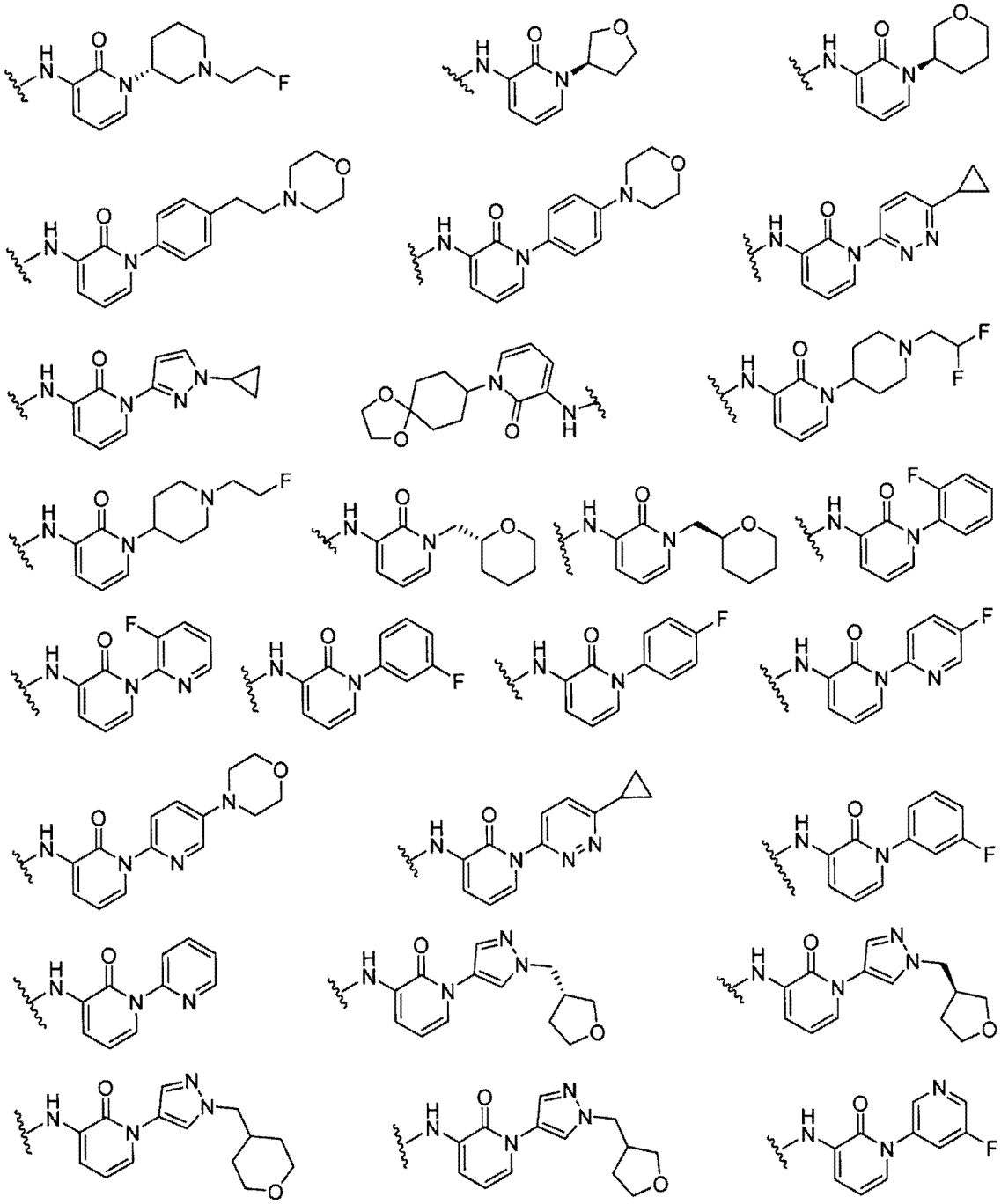


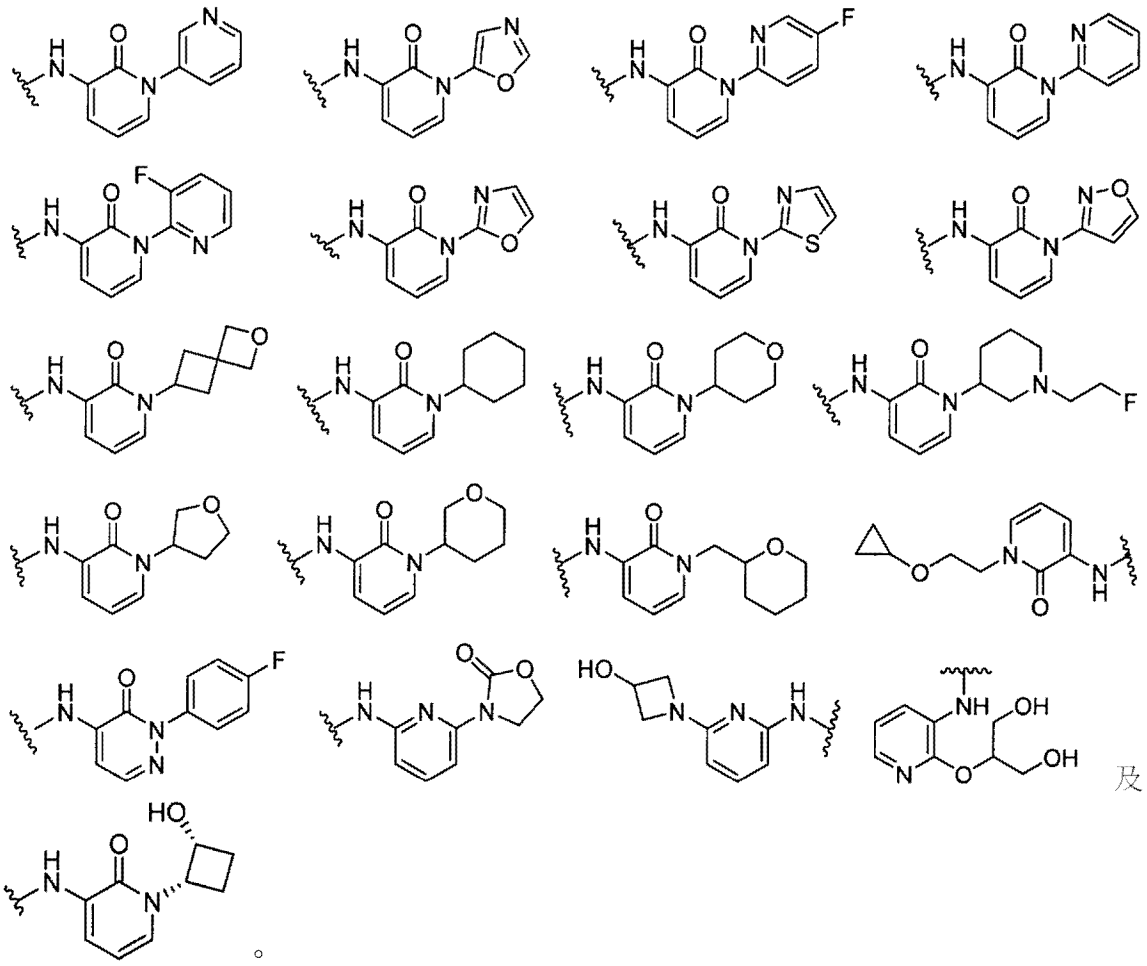






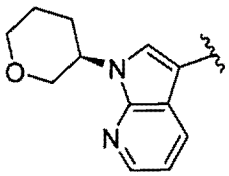




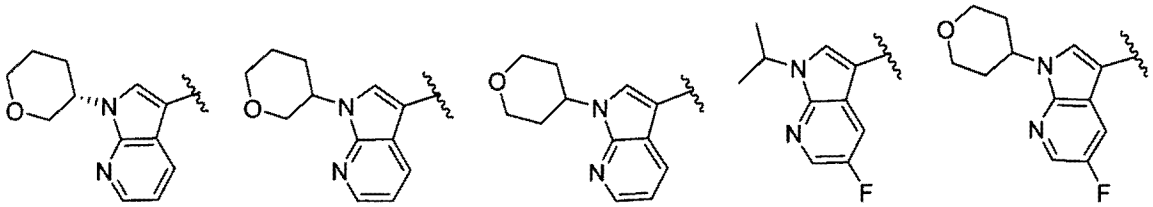


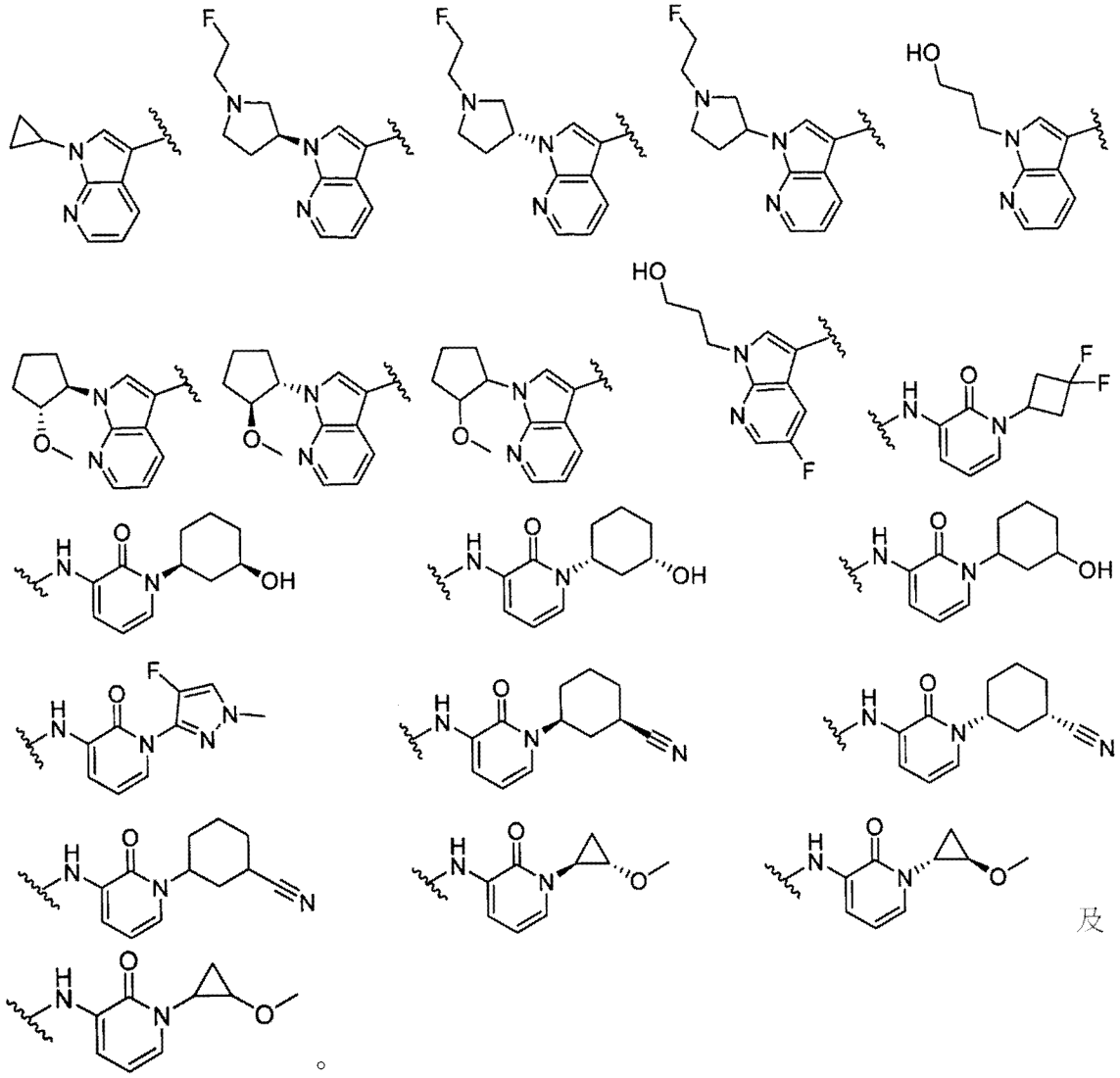
及

。



【0064】在一些實施例中，R^5係選自以下：





及

。

【0065】 在一些實施例中，R^5係選自下**表1**中描繪者。

【0066】 如上文大體上所定義，R^6係氫、R^A或R^B，或R^5及R^6與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環，其中該環經R^{5A}及n個R^C取代。在一些實施例中，R^6係氫。

【0067】 在一些實施例中，R^6係R^A。在一些實施例中，R^6係R^B。在一些實施例中，R^5及R^6與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環，其中該環經R^{5A}及n個R^C取代。在一些實施例中，R^6係氫、R^A或R^B。

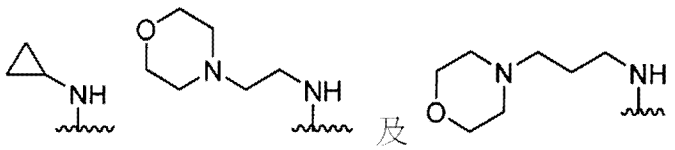
【0068】 在一些實施例中，R^6係甲基。

【0069】 在一些實施例中，R^6係選自下**表1**中描繪者。

【0070】 如上文大體上所定義，R^7係氫、鹵素、$-NH_2$、$-NHR^{7A}$或$-NHC(O)R^{7A}$；或R^6及R^7與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環；其中該環經p個R^C取代。在一些實施例中，R^7係$-NH_2$或$-NHR^{7A}$。在一些實施例中，R^7係-NHMe。在一些實施例中，R^7係$-NHCD_3$。

【0071】 在一些實施例中，R^7係氫。在一些實施例中，R^7係鹵素。在一些實施例中，R^7係$-NH_2$。在一些實施例中，R^7係$-NHR^{7A}$。在一些實施例中，R^7係$-NHC(O)R^{7A}$。在一些實施例中，R^6及R^7與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環；其中該環經p個R^C取代。

【0072】 在一些實施例中，R^7係選自以下：



。

【0073】 在一些實施例中，R^7係選自下**表1**中描繪者。

【0074】 如上文大體上所定義，L^1係共價鍵或C_{1-4}二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：$-C(R^{5B})_2-$、$-CH(R^{5B})-$、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或$-S(O)_2-$。在一些實施例中，L^1係-N(R)-。在一些實施例中，L^1係-N(H)-。

【0075】 在一些實施例中，L^1係共價鍵。在一些實施例中，L^1係C_{1-4}

二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：-C(R^{5B})$_2$-、-CH(R^{5B})-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-。

【0076】 在一些實施例中，L^1係-N(R)-或共價鍵。在一些實施例中，L^1係-N(H)-或共價鍵。

【0077】 在一些實施例中，L^1係選自下**表1**中描繪者。

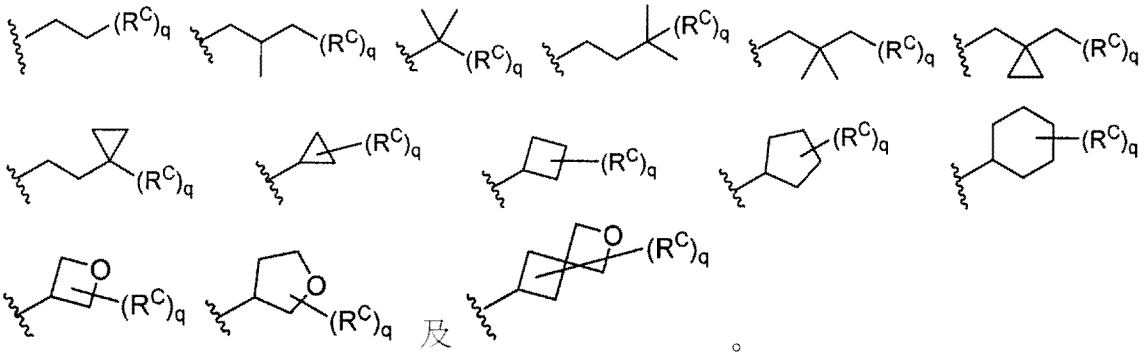
【0078】 如上文大體上所定義，R^{3A}係R^B，且經q個R^C取代，其中同一碳上的兩個R^C取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和螺環稠合雜環，或其中相鄰碳上的兩個R^C取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和稠合雜環。在一些實施例中，R^{3A}係經q個R^C取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R^{3A}係經q個R^C取代之3至7員飽和或部分不飽和碳環。在一些實施例中，R^{3A}係環丙基或環丁基；各自經q個R^C取代。在一些實施例中，R^{3A}係經q個R^C取代之環丙基。在一些實施例中，R^{3A}係經q個R^C取代之環丁基。在一些實施例中，R^{3A}係R^B，且經q個R^C取代，其限制條件為，R^{3A}不為苯基。

【0079】 在一些實施例中，R^{3A}係R^B，且經q個R^C取代，其中同一碳上的兩個R^C取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和螺環稠合雜環，或其中相鄰碳上的兩個R^C取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和稠合雜環。

【0080】 在一些實施例中，R^{3A}係經q個R^C取代之C_{1-6}脂族基或經q

個R^C取代之3至7員飽和或部分不飽和碳環。

【0081】 在一些實施例中，R^{3A}係選自以下：



及

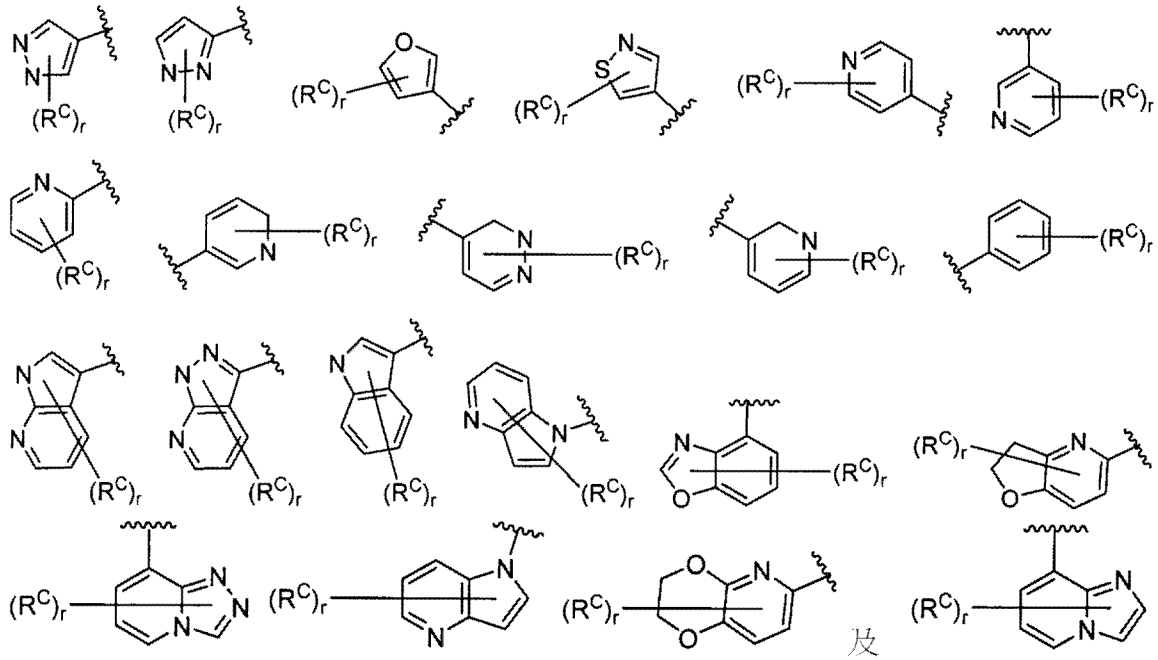
。

【0082】 在一些實施例中，R^{3A}係選自下表**1**中描繪者。

【0083】 如上文大體上所定義，R^{5A}係R^A或R^B，且經r個R^C取代。在一些實施例中，R^{5A}係苯基或具有1至4個氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；且經r個R^C取代。

【0084】 在一些實施例中，R^{5A}係經r個R^C取代之R^A。在一些實施例中，R^{5A}係經r個R^C取代之R^B。

【0085】 在一些實施例中，R^{5A}係選自以下：



及

。

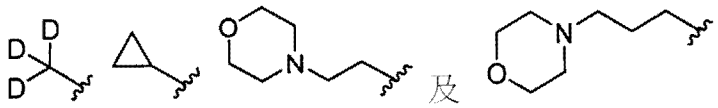
【0086】 在一些實施例中，R^{5A}係選自下表**1**中描繪者。

【0087】 如上文大體上所定義，R^{7A}係R^B，且經q個R^C取代。在一些實施例中，R^{7A}係經q個R^C取代之C_{1-6}脂族基。在一些實施例中，R^{7A}係甲基。在一些實施例中，R^{7A}係R^B，且經q個R^C取代，其限制條件為，R^{7A}不為芳族基團。在一些實施例中，R^{7A}係R^B，且經q個R^C取代，其限制條件為，R^{7A}不為苯基。

【0088】 在一些實施例中，R^{7A}係R^B，且經q個R^C取代。

【0089】 在一些實施例中，R^{7A}係氫。在一些實施例中，R^{7A}係甲基。

【0090】 在一些實施例中，R^{7A}係選自以下：


及

。

【0091】 在一些實施例中，R^{7A}係選自下**表1**描繪者。

【0092】 如上文大體上所定義，R^A在每種情況下獨立地為側氧基、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、$-C(O)R$、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$。

【0093】 在一些實施例中，R^A係側氧基、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、$-C(O)R$、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$。

【0094】 在一些實施例中，R^A係選自下**表1**中描繪者。

【0095】 如上文大體上所定義，R^B在每種情況下獨立地為C_{1-6}脂族

基；苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；3至7員飽和或部分不飽和碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環。

【0096】 在一些實施例中，R^B係C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；3至7員飽和或部分不飽和碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環。

【0097】 在一些實施例中，R^B係甲基。

【0098】 在一些實施例中，R^B係選自下**表1**描繪者。

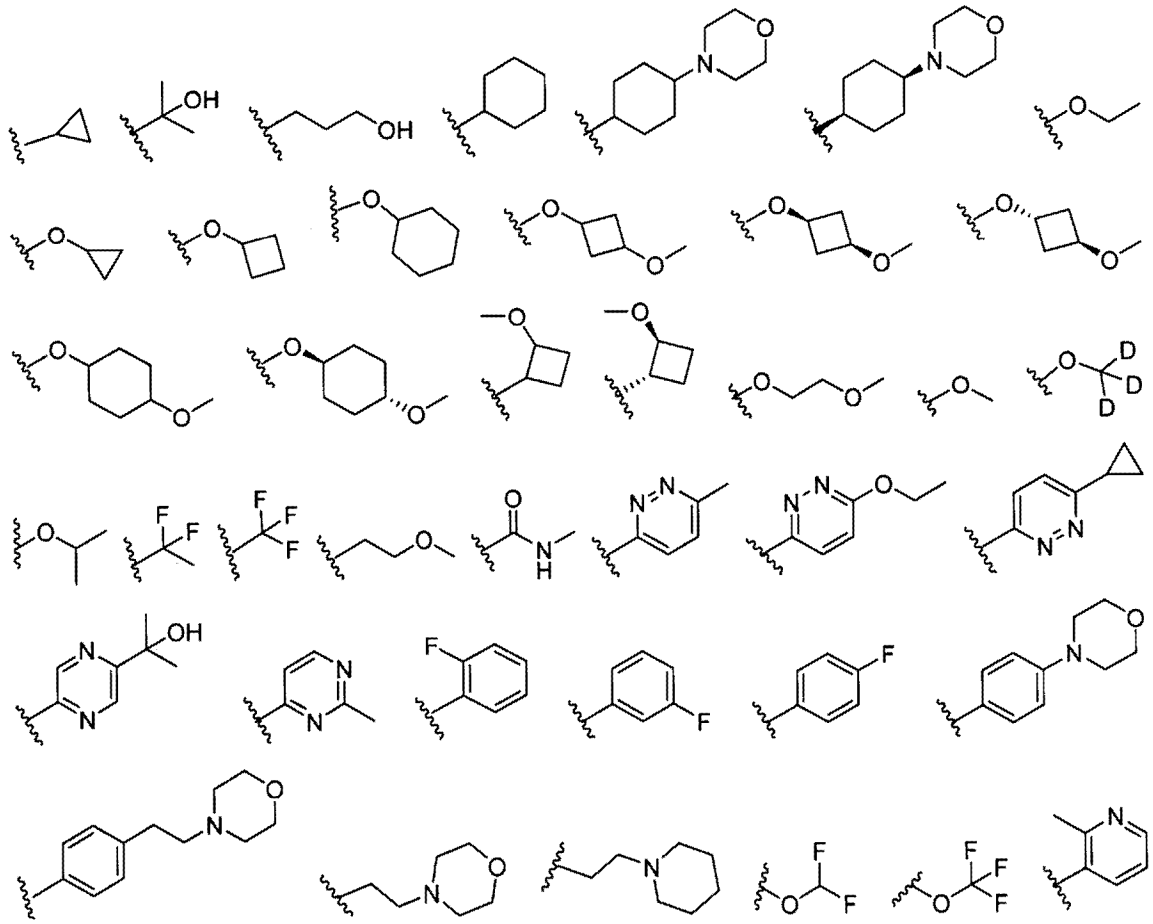
【0099】 如上文大體上所定義，R^C在每種情況下獨立地為側氧基、鹵素、-CN、$-NO_2$、-OR、-SR、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、-S(O)R、$-S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、$-C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、$-OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-N(R)C(O)NR_2$、$-N(R)C(NR)NR_2$、$-N(R)S(O)_2NR_2$或$-N(R)S(O)_2R$，或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，其中同一碳上的兩個可選取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和螺環稠合雜環，或其中相鄰碳上的兩個可選取代基視情況

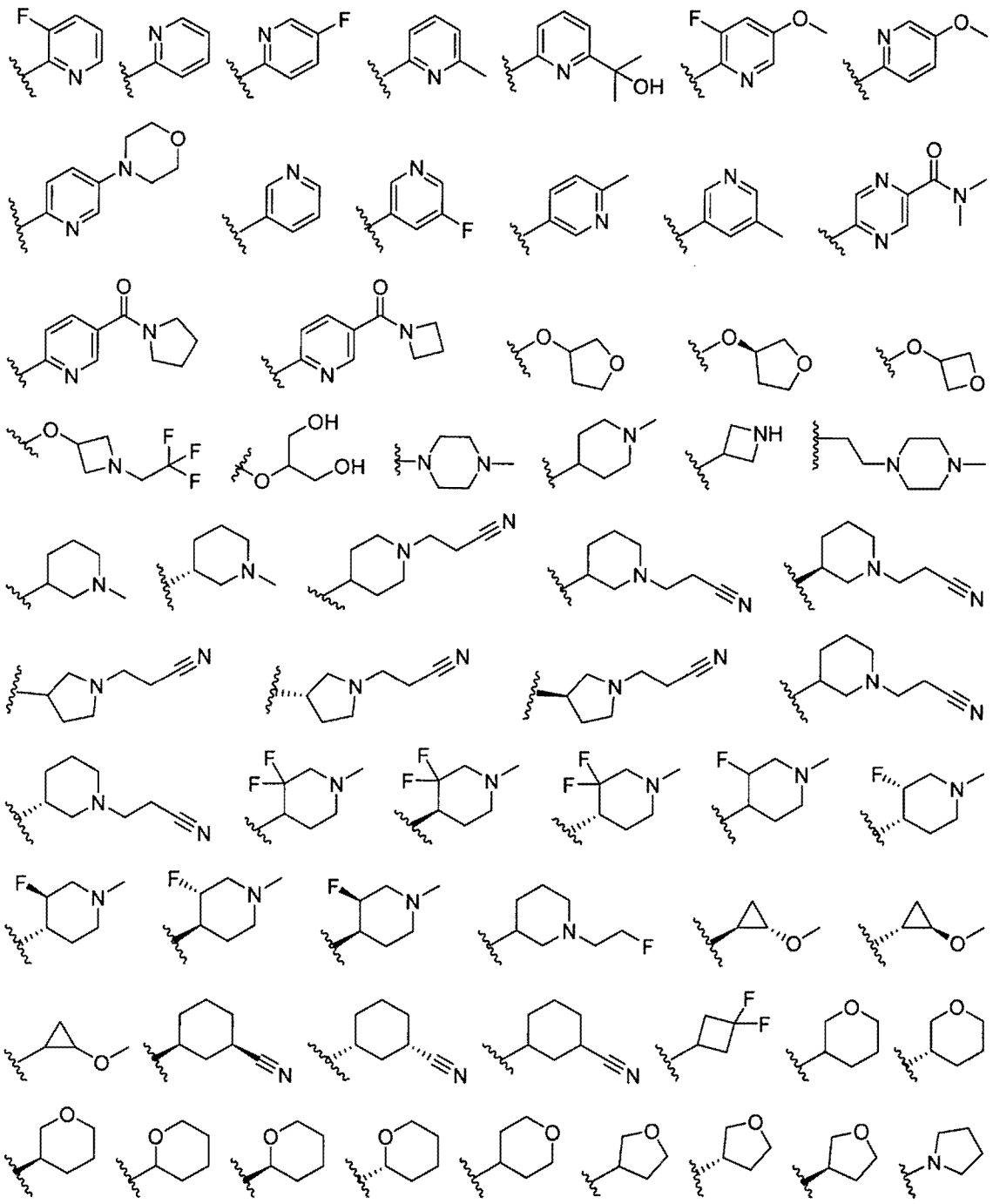
連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和稠合雜環。

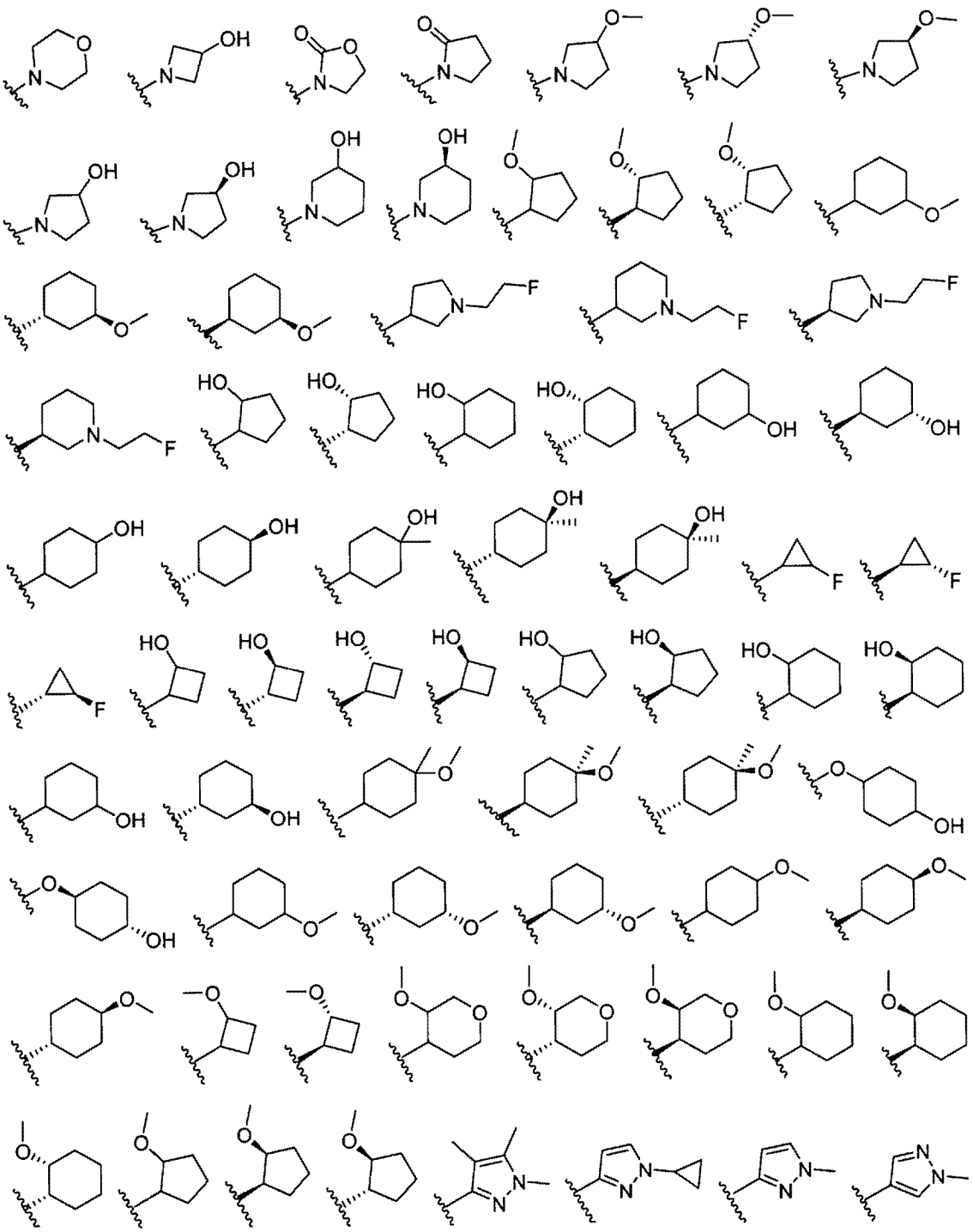
【0100】 在一些實施例中，R^C係側氧基、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-$N(R)C(O)OR$、-$N(R)C(O)R$、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$，或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，其中同一碳上的兩個可選取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和螺環稠合雜環，或其中相鄰碳上的兩個可選取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和稠合雜環。

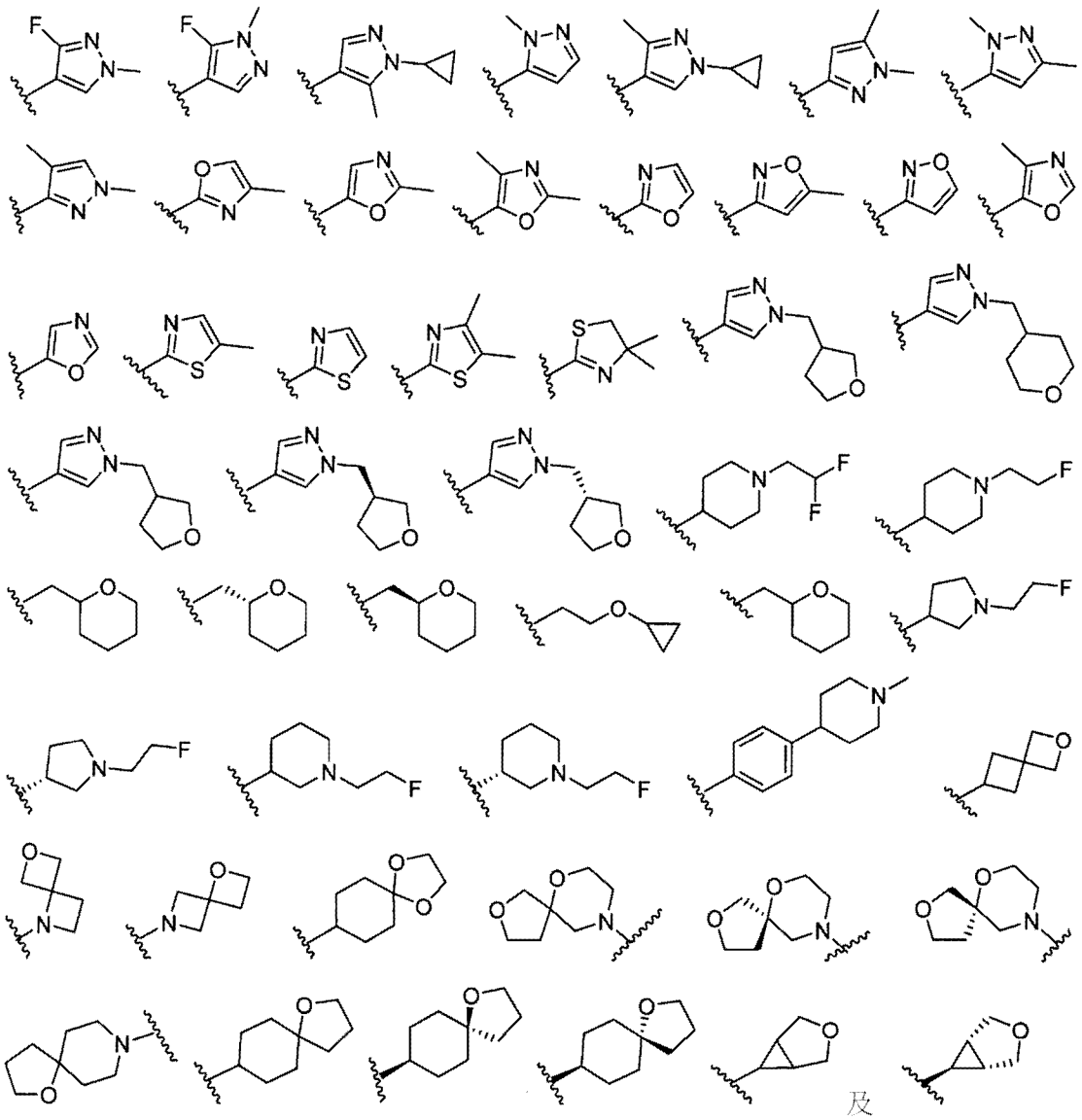
【0101】 在一些實施例中，R^C係側氧基。在一些實施例中，R^C係甲基、乙基、異丙基或正丁基。在一些實施例中，R^C為氟。在一些實施例中，R^C係氯。在一些實施例中，R^C係苯基。

【0102】 在一些實施例中，R^C係選自以下：









【0103】 在一些實施例中，R^C係選自下表**1**描繪者。

【0104】 如上文大體上所定義，各R獨立地為氫，或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5-6員雜芳基環，或：同一氮上的兩個R基團與其插入原子連在一起形成除氮外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環。

【0105】 在一些實施例中，R係氫。在一些實施例中，R係視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、

氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環。在一些實施例中，同一氮上的兩個R基團與其插入原子連在一起形成除氮外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環。

【0106】 在一些實施例中，R係選自下**表1**中描繪者。

【0107】 如上文大體上所定義，結合至碳的各氫可以視情況且獨立地經氘置換。

【0108】 在一些實施例中，結合至碳之氫經氘置換。

【0109】 如上文大體上所定義，m係0、1、2、3或4。在一些實施例中，m係0。在一些實施例中，m係1、2、3或4。在一些實施例中，m係1。在一些實施例中，m係2。在一些實施例中，m係3。在一些實施例中，m係4。

【0110】 在一些實施例中，m係1、2或3。在一些實施例中，m係1或2。在一些實施例中，m係1或3。在一些實施例中，m係2或3。在一些實施例中，m係2或4。在一些實施例中，m係1、2或4。在一些實施例中，m係1、3或4。在一些實施例中，m係2、3或4。

【0111】 在一些實施例中，m係選自下**表1**描繪者。

【0112】 如上文大體上所定義，n係0、1、2、3或4。在一些實施例中，n係0。在一些實施例中，n係1、2、3或4。在一些實施例中，n係1。在一些實施例中，n係2。在一些實施例中，n係3。在一些實施例中，n係4。

【0113】 在一些實施例中，n係1、2或3。在一些實施例中，n係1或2。在一些實施例中，n係1或3。在一些實施例中，n係2或3。在一些實施

例中，n係2或4。在一些實施例中，n係1、2或4。在一些實施例中，n係1、3或4。在一些實施例中，n係2、3或4。

【0114】 在一些實施例中，n係選自下**表1**描繪者。

【0115】 如上文大體上所定義，p係0、1、2、3或4。在一些實施例中，p係0。在一些實施例中，p為1、2、3或4。在一些實施例中，p係1。在一些實施例中，p係2。在一些實施例中，p係3。在一些實施例中，p係4。

【0116】 在一些實施例中，p係1、2或3。在一些實施例中，p係1或2。在一些實施例中，p係1或3。在一些實施例中，p係2或3。在一些實施例中，p係2或4。在一些實施例中，p為1、2或4。在一些實施例中，p係1、3或4。在一些實施例中，p為2、3或4。

【0117】 在一些實施例中，p係選自下**表1**描繪者。

【0118】 如上文大體上所定義，q係0、1、2、3或4。在一些實施例中，q係0。在一些實施例中，q係1、2、3或4。在一些實施例中，q係1。在一些實施例中，q係2。在一些實施例中，q係3。在一些實施例中，q係4。

【0119】 在一些實施例中，q係1、2或3。在一些實施例中，q係1或2。在一些實施例中，q係1或3。在一些實施例中，q係2或3。在一些實施例中，q係2或4。在一些實施例中，q係1、2或4。在一些實施例中，q係1、3或4。在一些實施例中，q係2、3或4。

【0120】 在一些實施例中，q係選自下**表1**描繪者。

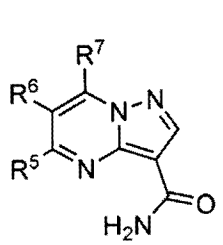
【0121】 如上文大體上所定義，r係0、1、2、3或4。在一些實施例中，r係0。在一些實施例中，r係1、2、3或4。在一些實施例中，r係1。

在一些實施例中，r係2。在一些實施例中，r係3。在一些實施例中，r係4。

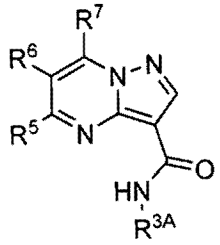
【0122】 在一些實施例中，r 係1、2或3。在一些實施例中，r係1或2。在一些實施例中，r係1或3。在一些實施例中，r係2或3。在一些實施例中，r係2或4。在一些實施例中，r係1、2或4。在一些實施例中，r係1、3或4。在一些實施例中，r係2、3或4。

【0123】 在一些實施例中，r係選自下**表1**中描繪者。

【0124】 在一些實施例中，本發明提供一種式**I**或**I'**之化合物，其中R^3係-C(O)NH_2或-C(O)NHR^{3A}，由此形成式**II**或**III**之化合物：



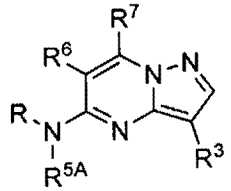
II



III

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{3A}、R^5、R^6及R^7各自單獨及組合地如上文所定義及本文實施例中所述。

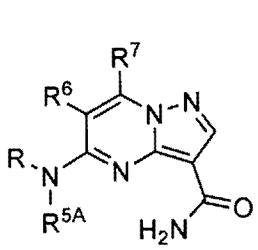
【0125】 在一些實施例中，本發明提供一種式**I**或**I'**化合物，其中L^1係-N(R)-，由此形成式**IV**之化合物：



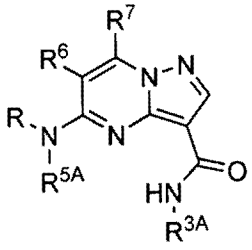
IV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3、R^{5A}、R^6及R^7各自單獨及組合地如上文所定義及本文實施例中所述。

【0126】 在一些實施例中，本發明提供一種式**II**或**III**之化合物，其中L^1係-N(R)-，由此分別形成式**V**或**VI**之化合物：



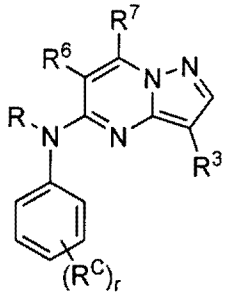
V



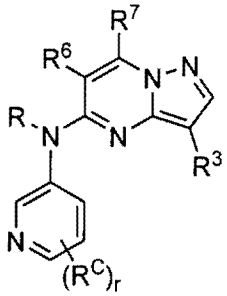
VI

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R、R^{3A}、R^{5A}、R^6及R^7各自單獨及組合地如上文所定義及本文實施例中所述。

【0127】 在一些實施例中，本發明提供一種式**IV**化合物，其中R^{5A}係苯基或吡啶-3-基，各自經r個R^C取代，由此分別形成式**VII**或**VIII**之化合物：



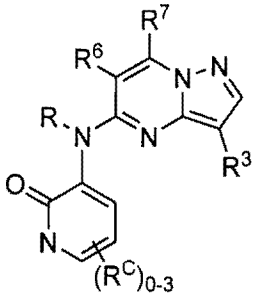
VII



VIII

或其醫藥學上可接受之鹽，其中r、R、R^C、R^3、R^6及R^7各自單獨及組合地如上文所定義及本文實施例中所述。

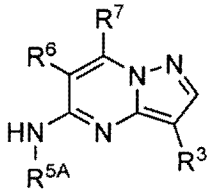
【0128】 在一些實施例中，本發明提供一種式**VIII**之化合物，其中R^{5A}上之一個R^C係側氧基，由此形成式**IX**之化合物：



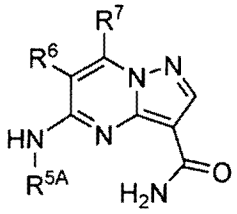
IX

或其醫藥學上可接受之鹽，其中r、R、R^C、R^3、R^6及R^7各自單獨及組合地如上文所定義及本文實施例中所述。

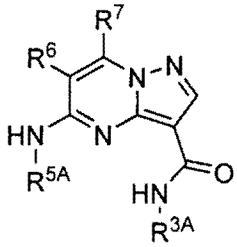
【0129】在一些實施例中，本發明提供一種式**IV**、**V**、**VI**、**VII**、**VIII**或**IX**之化合物，其中R係氫，由此分別形成式**X**、**XI**、**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**之化合物：



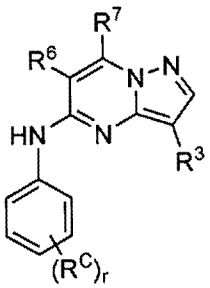
X



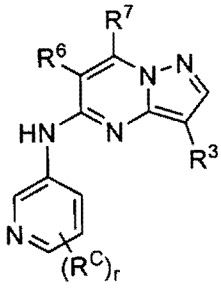
XI



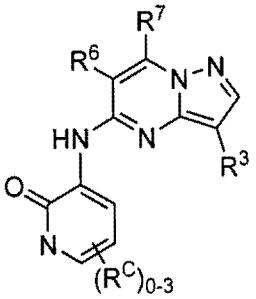
XII



XIII



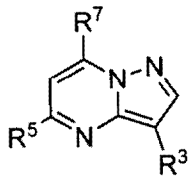
XIV



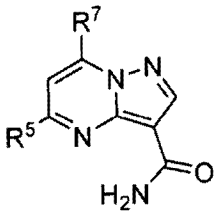
XV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中r、R、R^C、R^3、R^{3A}、R^{5A}、R^6及R^7各自單獨及組合地如上文所定義及本文實施例中所述。

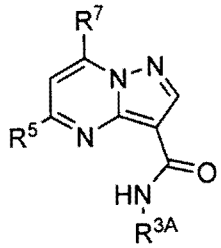
【0130】在一些實施例中，本發明提供一種式**I**、**I'**、**II**、**III**、**IV**、**V**、**VI**、**VII**、**VIII**、**IX**、**X**、**XI**、**XII**、**XIII**、**XIV**或**XV**之化合物，其中R^6係氫，由此分別形成式**I-a**、**II-a**、**III-a**、**IV-a**、**V-a**、**VI-a**、**VII-a**、**VIII-a**、**IX-a**、**X-a**、**XI-a**、**XII-a**、**XIII-a**、**XIV-a**或**XV-a**之化合物：



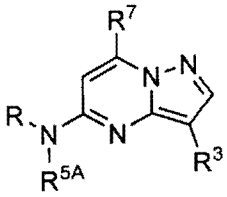
I-a



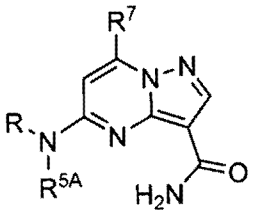
II-a



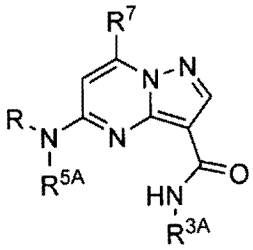
III-a



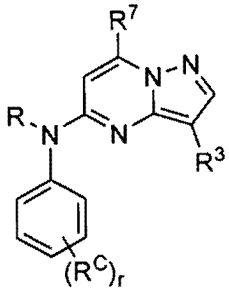
IV-a



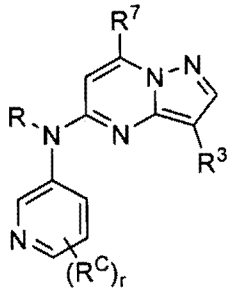
V-a



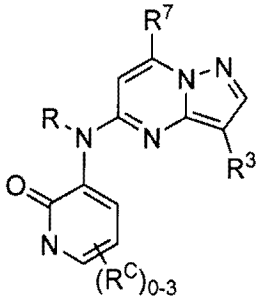
VI-a



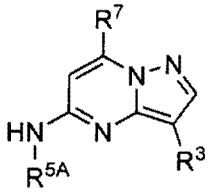
VII-a



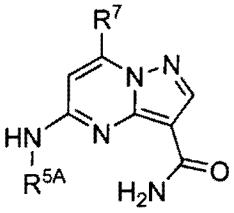
VIII-a



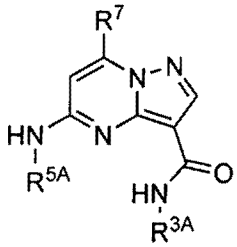
IX-a



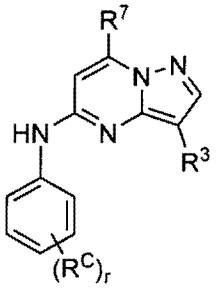
X-a



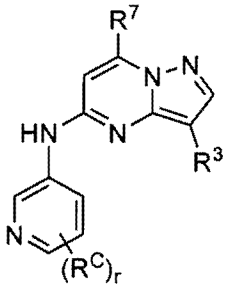
XI-a



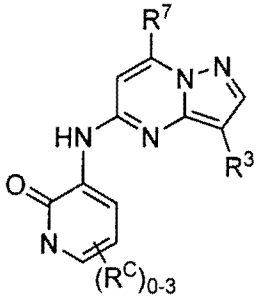
XII-a



XIII-a



XIV-a



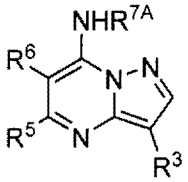
XV-a

或其醫藥學上可接受之鹽，其中r、R、R^C、R^3、R^{3A}、R^5、R^{5A}及R^7各自單獨及組合地如上文所定義及本文實施例中所述。

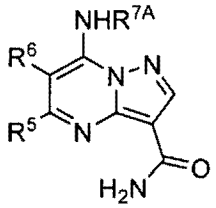
【0131】在一些實施例中，本發明提供一種式**I**、**I'**、**II**、**III**、**IV**、**V**、**VI**、**VII**、**VIII**、**IX**、**X**、**XI**、**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**、**I-a**、**II-a**、**III-a**、**IV-a**、**V-a**、**VI-a**、**VII-a**、**VIII-a**、**IX-a**、**X-a** **XI-a**、

XII-a、**XIII-a**、**XIV-a**或**XV-a**之化合物，其中R^7係-NH_2或-NHR^{7A}。

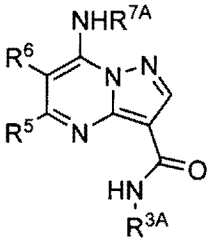
【0132】在一些實施例中，本發明提供一種式**I**、**I'**、**II**、**III**、**IV**、**V**、**VI**、**VII**、**VIII**、**IX**、**X**、**XI**、**XII**、**XIII**、**XIV**、**XV**、**I-a**、**II-a**、**III-a**、**IV-a**、**V-a**、**VI-a**、**VII-a**、**VIII-a**、**IX-a**、**X-a XI-a**、**XII-a**、**XIII-a**、**XIV-a**或**XV-a**之化合物，其中R^7係-NHR^{7A}，由此分別形成式**I-b**、**II-b**、**III-b**、**IV-b**、**V-b**、**VI-b**、**VII-b**、**VIII-b**、**IX-b**、**X-b**、**XI-b**、**XII-b**、**XIII-b**、**XIV-b**、**XV-b**、**I-c**、**II-c**、**III-c**、**IV-c**、**V-c**、**VI-c**、**VII-c**、**VIII-c**、**IX-c**、**X-c XI-c**、**XII-c**、**XIII-c**、**XIV-c**或**XV-c**之化合物：



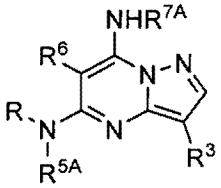
I-b



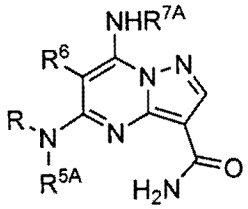
II-b



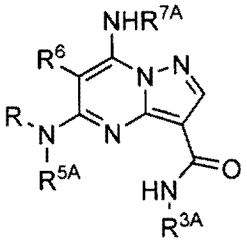
III-b



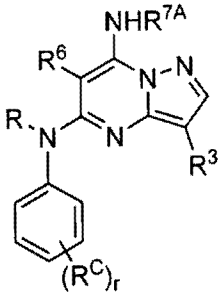
IV-b



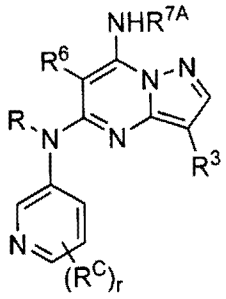
V-b



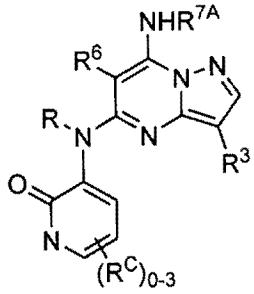
VI-b



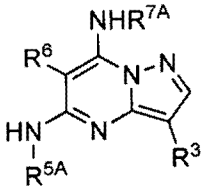
VII-b



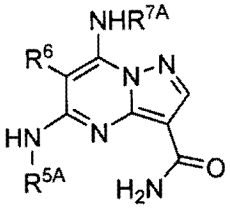
VIII-b



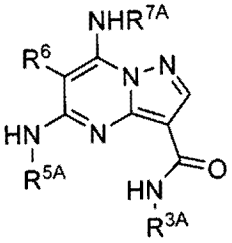
IX-b



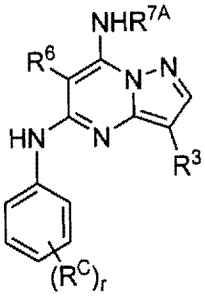
X-b



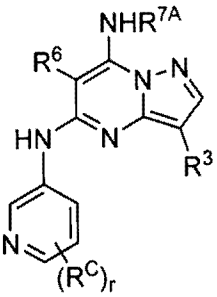
XI-b



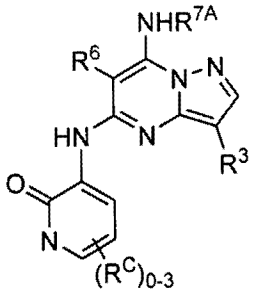
XII-b



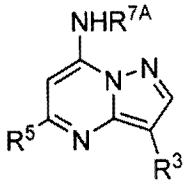
XIII-b



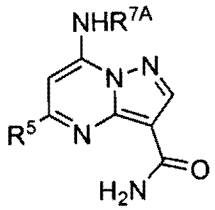
XIV-b



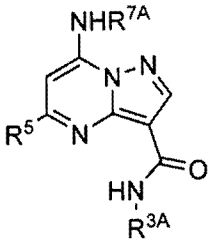
XV-b



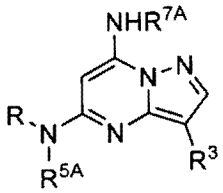
I-c



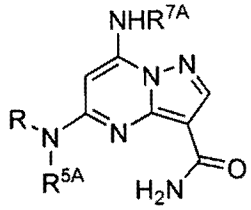
II-c



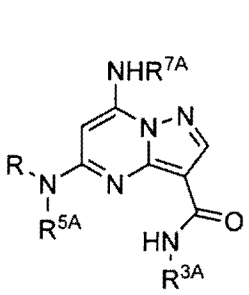
III-c



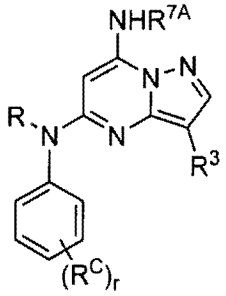
IV-c



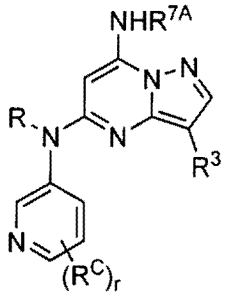
V-c



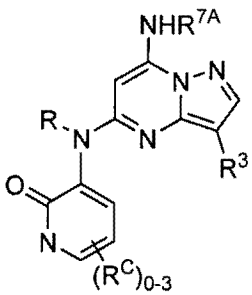
VI-c



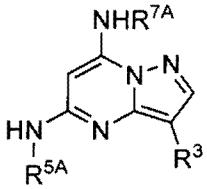
VII-c



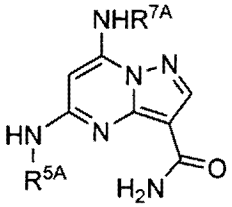
VIII-c



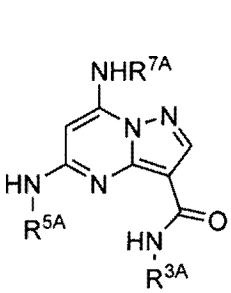
IX-c



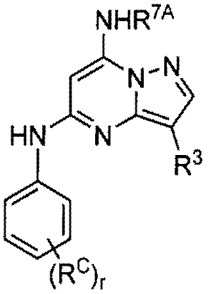
X-c



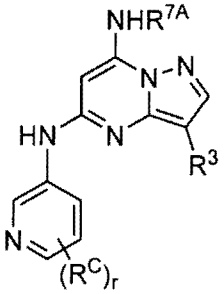
XI-c



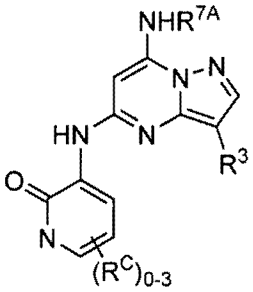
XII-c



XIII-c



XIV-c



XV-c

或其醫藥學上可接受之鹽，其中r、R、R^C、R^3、R^{3A}、R^5、R^{5A}、R^6及R^{7A}各自單獨及組合地如上文所定義及本文實施例中所述。

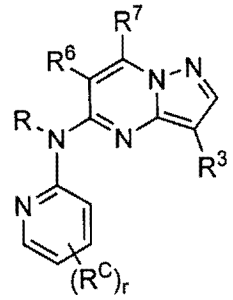
【0133】在一些實施例中，本發明提供一種式**I-b**、**II-b**、**III-b**、**IV-b**、**V-b**、**VI-b**、**VII-b**、**VIII-b**、**IX-b**、**X-b**、**XI-b**、**XII-b**、**XIII-b**、**XIV-b**、**XV-b**、**I-c**、**II-c**、**III-c**、**IV-c**、**V-c**、**VI-c**、**VII-c**、**VIII-c**、**IX-c**、**X-c** **XI-c**、**XII-c**、**XIII-c**、**XIV-c**或**XV-c**之化合物，其中R^{7A}係經q個R^C取代之R^B，其中R^{7A}不為苯基。在一些實施例中，本發明提供一種式**I-b**、**II-b**、**III-b**、**IV-b**、**V-b**、**VI-b**、**VII-b**、**VIII-b**、**IX-b**、**X-b**、**XI-b**、**XII-b**、**XIII-b**、**XIV-b**、**XV-b**、**I-c**、**II-c**、**III-c**、**IV-c**、**V-c**、**VI-c**、**VII-c**、**VIII-c**、**IX-c**、**X-c** **XI-c**、**XII-c**、**XIII-c**、**XIV-c**或

XV-c之化合物，其中R^{7A}係甲基。在一些實施例中，本發明提供一種式**I-b**、**II-b**、**III-b**、**IV-b**、**V-b**、**VI-b**、**VII-b**、**VIII-b**、**IX-b**、**X-b**、**XI-b**、**XII-b**、**XIII-b**、**XIV-b**、**XV-b**、**I-c**、**II-c**、**III-c**、**IV-c**、**V-c**、**VI-c**、**VII-c**、**VIII-c**、**IX-c**、**X-c** **XI-c**、**XII-c**、**XIII-c**、**XIV-c**或**XV-c**之化合物，其中R^{7A}係-CD_3。

【0134】 在一些實施例中，本發明提供一種式**I-b**、**III-b**、**IV-b**、**VI-b**、**VII-b**、**VIII-b**、**IX-b**、**X-b**、**XII-b**、**XIII-b**、**XIV-b**、**XV-b**、**I-c**、**III-c**、**IV-c**、**VI-c**、**VII-c**、**VIII-c**、**IX-c**、**X-c**、**XII-c**、**XIII-c**、**XIV-c**或**XV-c**之化合物，其中R^{3A}係R^B，且經q個R^C取代，其限制條件為，R^{3A}不為苯基。

【0135】 在一些實施例中，本發明提供一種式**I-b**、**III-b**、**IV-b**、**VI-b**、**VII-b**、**VIII-b**、**IX-b**、**X-b**、**XII-b**、**XIII-b**、**XIV-b**、**XV-b**、**I-c**、**III-c**、**IV-c**、**VI-c**、**VII-c**、**VIII-c**、**IX-c**、**X-c**、**XII-c**、**XIII-c**、**XIV-c**或**XV-c**之化合物，其中R^{3A}及R^{7A}各自為R^B，且經q個R^C取代，其限制條件為，R^{3A}及R^{7A}均不為苯基。

【0136】 在一些實施例中，本發明提供一種式**IV**之化合物，其中R^{5A}係經r個R^C取代之吡啶-2-基，由此形成式**XVI**之化合物：

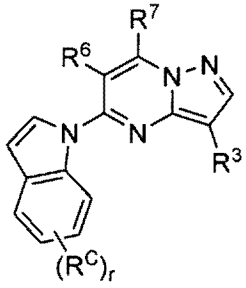


XVI

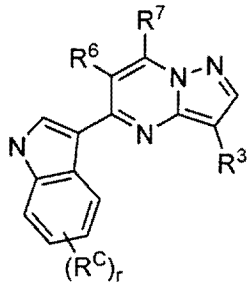
或其醫藥學上可接受之鹽，其中r、R、R^C、R^3、R^6及R^7各自單獨及組合地如上文所定義及本文實施例中所述。

【0137】 在一些實施例中，本發明提供一種式**I**或**I'**之化合物，其中R^5係-L^1-R^{5A}，L^1係共價鍵，且R^{5A}係具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環。在一些實施例中，本發明提供一種式**I**或**I'**之化合物，其中R^5係-L^1-R^{5A}，L^1係共價鍵，且R^{5A}係具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環。

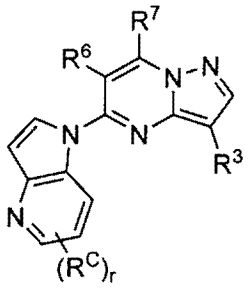
【0138】 在一些實施例中，本發明提供一種式**I**或**I'**之化合物，其中R^5係-L^1-R^{5A}，L^1係共價鍵，且R^{5A}係吲哚-1-基、吲哚-3-基、4-氮雜吲哚-1-基、7-氮雜吲哚-3-基或7-氮雜吲唑-3-基，各R^{5A}經r個R^C取代，由此分別提供式**XVII**、**XVIII**、**XIX**、**XX**或**XXI**之化合物：



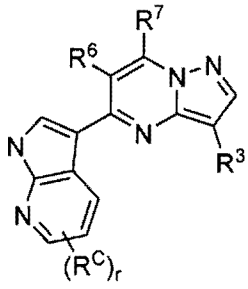
XVII



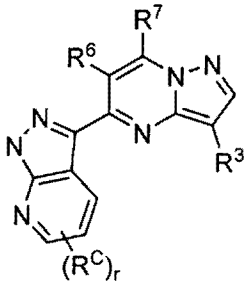
XVIII



XIX



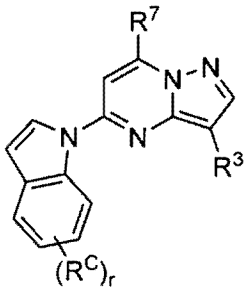
XX



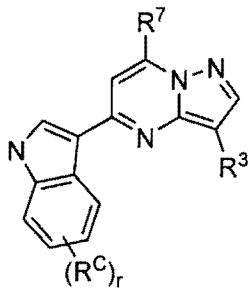
XXI

或其醫藥學上可接受之鹽，其中r、R^C、R^3、R^6及R^7各自單獨及組合地如上文所定義及本文實施例中所述。

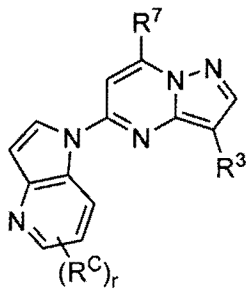
【0139】 在一些實施例中，本發明提供一種式**XVII**、**XVIII**、**XIX**、**XX**或**XXI**之化合物，其中R^6係氫，由此分別提供式**XVII-a**、**XVIII-a**、**XIX-a**、**XX-a**或**XXI-a**之化合物：



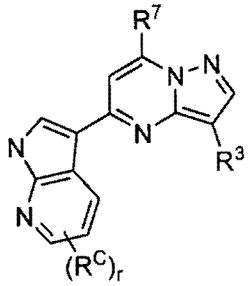
XVII-a



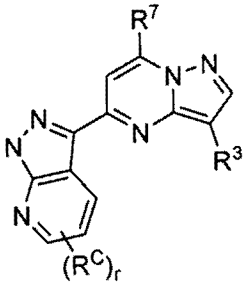
XVIII-a



XIX-a



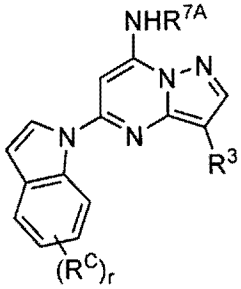
XX-a



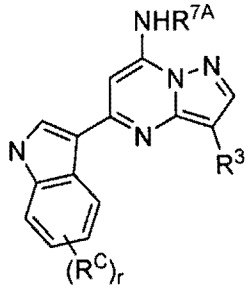
XXI-a

或其醫藥學上可接受之鹽，其中r、R^C、R^3及R^7各自單獨及組合地如上文所定義及本文實施例中所述。

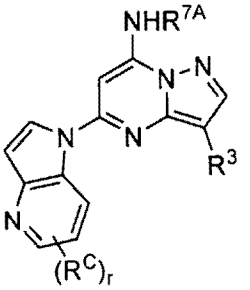
【0140】 在一些實施例中，本發明提供一種式**XVII-a**、**XVIII-a**、**XIX-a**、**XX-a**或**XXI-a**之化合物，其中R^7係-NHR^{7A}，由此分別提供式**XVII-b**、**XVIII-b**、**XIX-b**、**XX-b**或**XXI-b**之化合物：



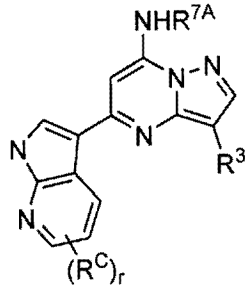
XVII-b



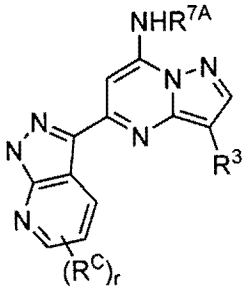
XVIII-b



XIX-b



XX-b

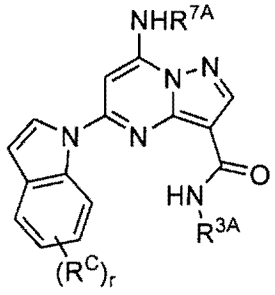


XXI-b

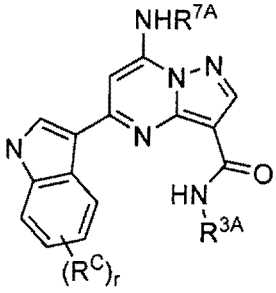
或其醫藥學上可接受之鹽，其中r、R^C、R^3及R^{7A}各自單獨及組合地

如上文所定義及本文實施例中所述。

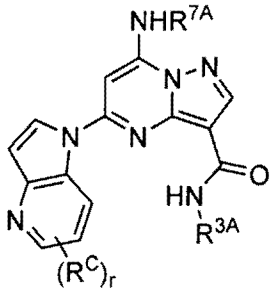
【0141】 在一些實施例中，本發明提供一種式**XVII-b**、**XVIII-b**、**XIX-b**、**XX-b**或**XXI-b**之化合物，其中R^3係-C(O)NHR^{3A}，由此分別提供式**XVII-c**、**XVIII-c**、**XIX-c**、**XX-c**或**XXI-c**之化合物：



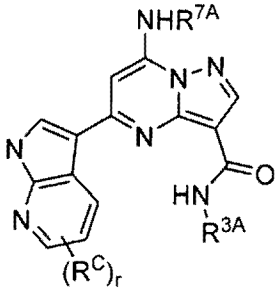
XVII-c



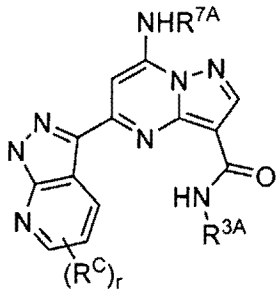
XVIII-c



XIX-c



XX-c

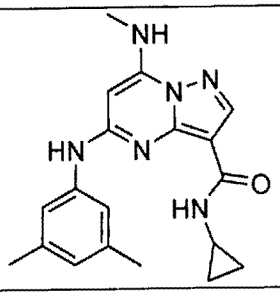
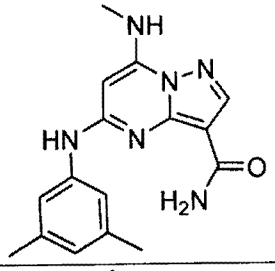
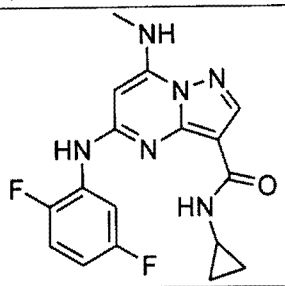
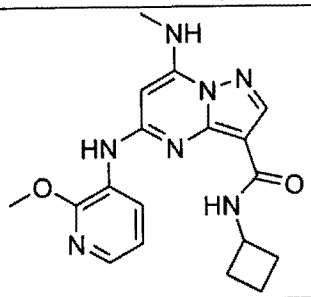
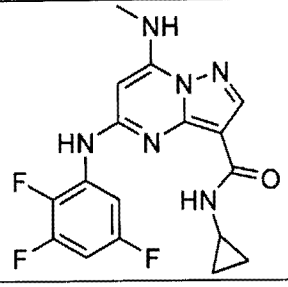


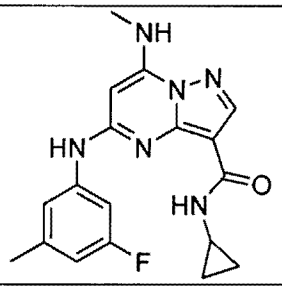
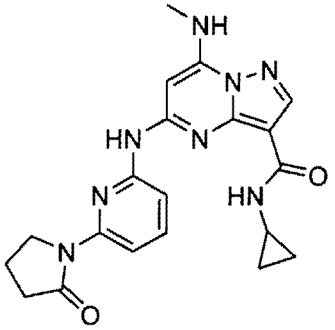
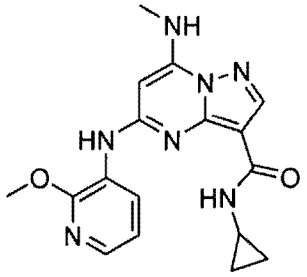
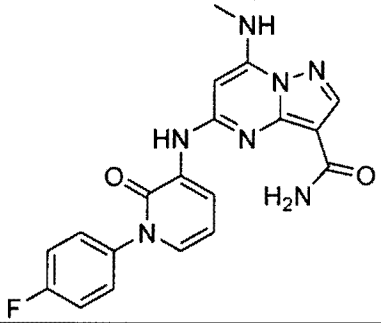
XXI-c

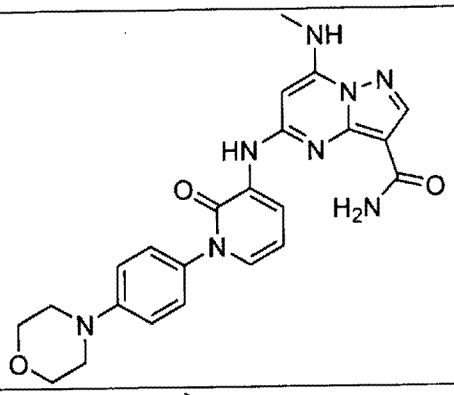
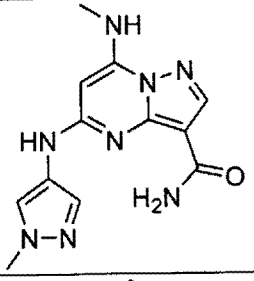
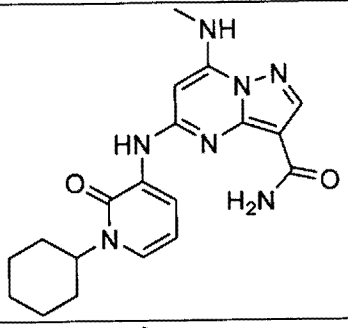
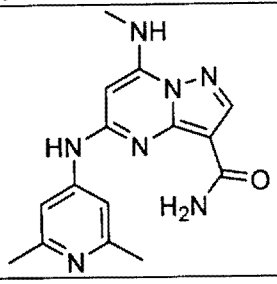
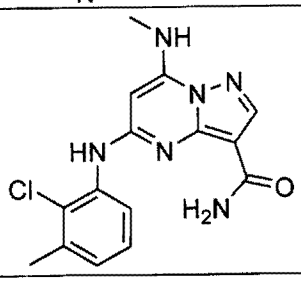
或其醫藥學上可接受之鹽，其中r、R^C、R^3及R^{7A}各自單獨及組合地如上文所定義及本文實施例中所述。

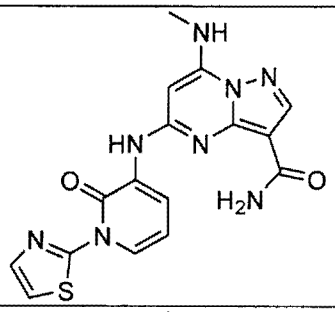
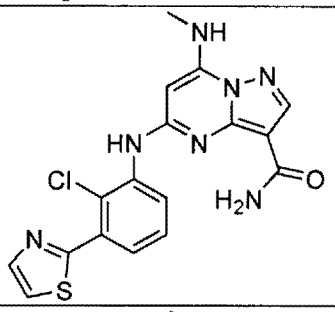
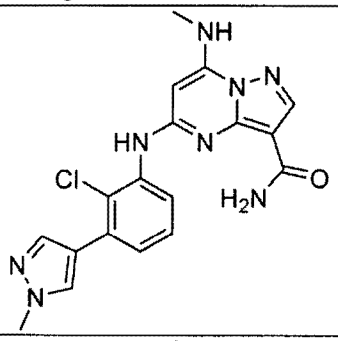
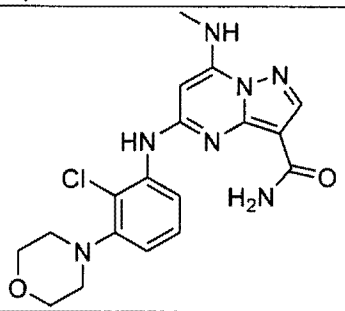
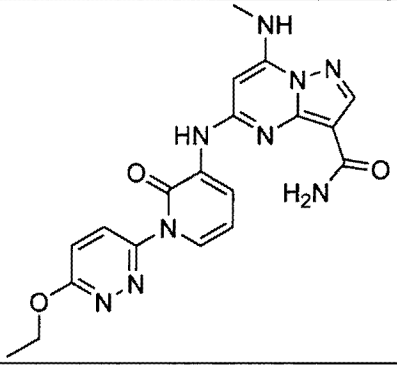
【0142】 例示性本發明化合物闡述於下**表1**中。

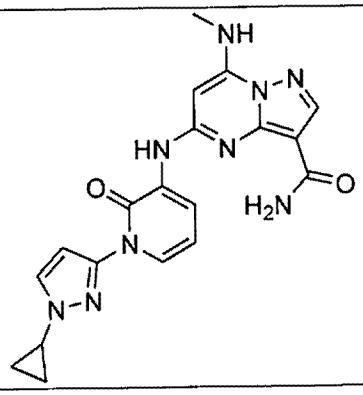
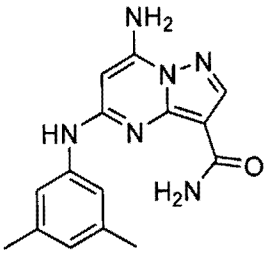
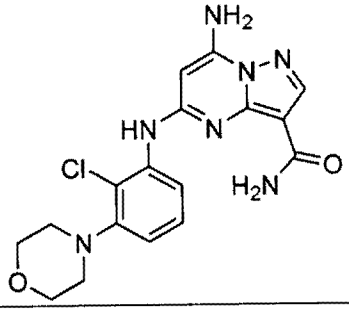
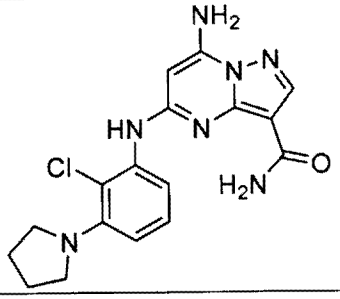
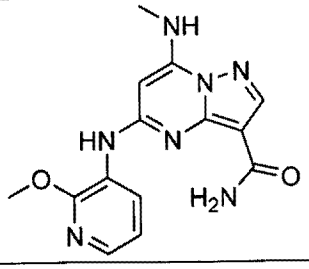
表1. 選定之化合物

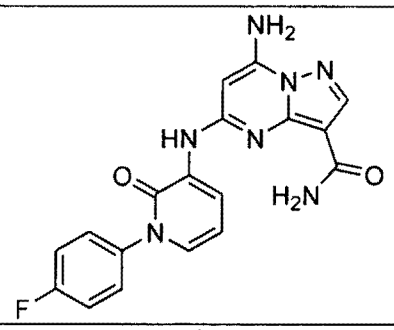
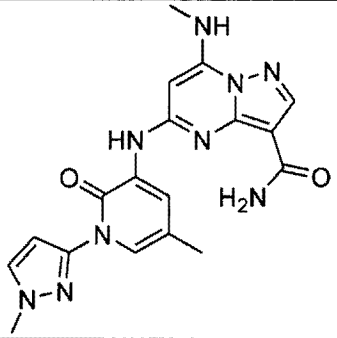
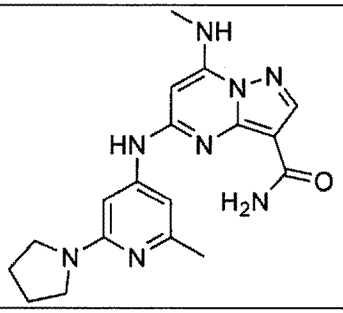
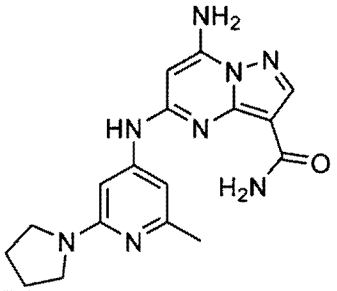
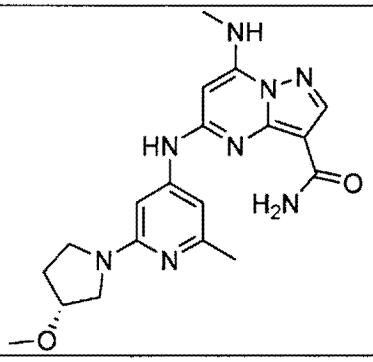
化合物	結構
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	

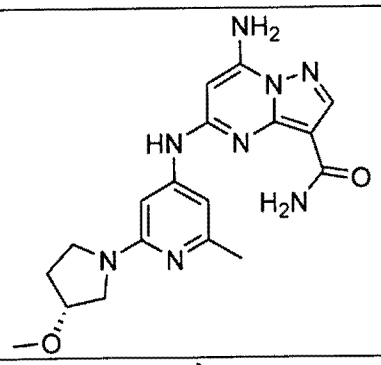
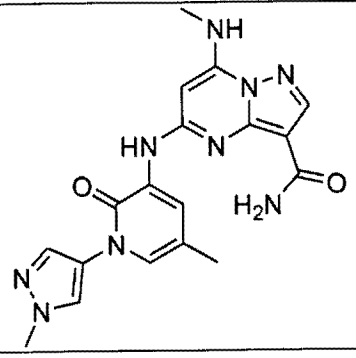
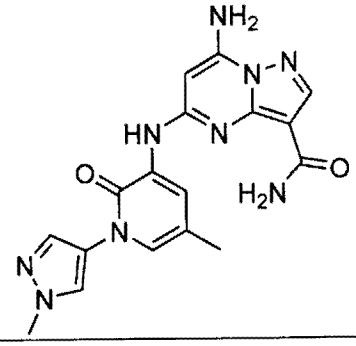
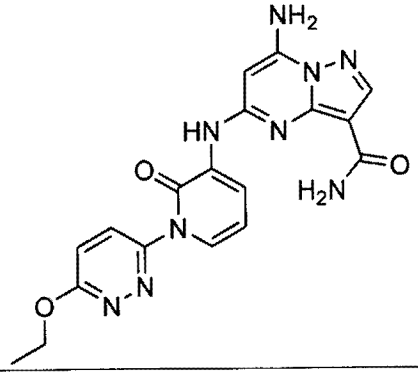
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	

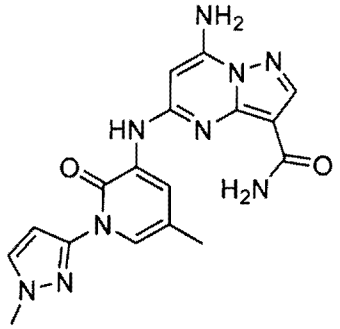
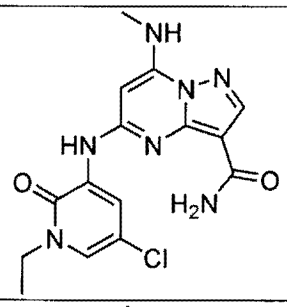
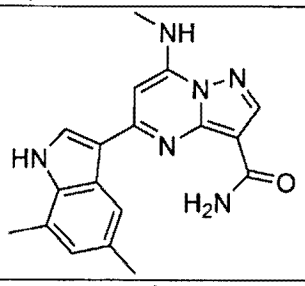
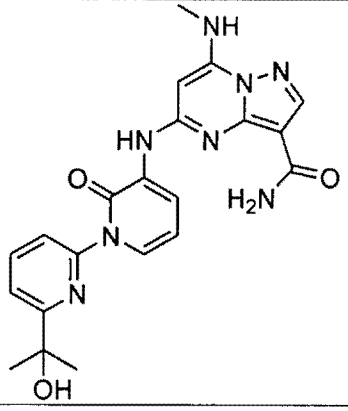
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

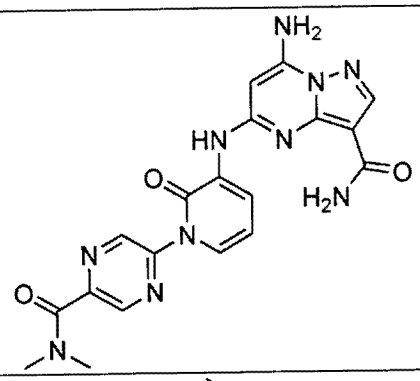
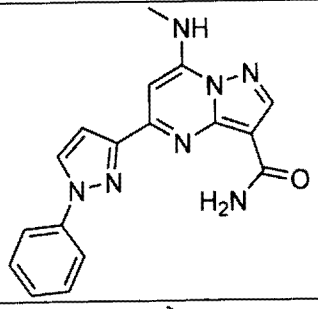
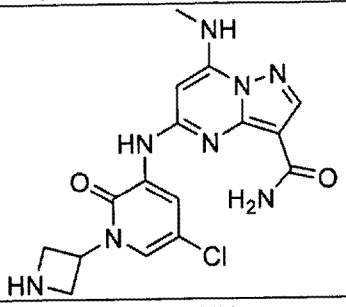
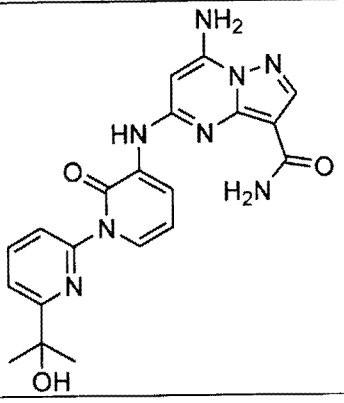
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	

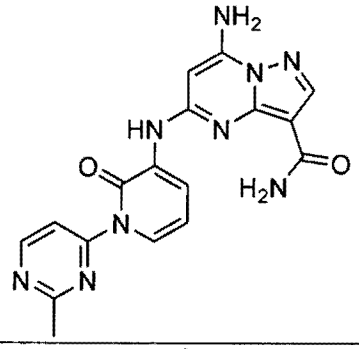
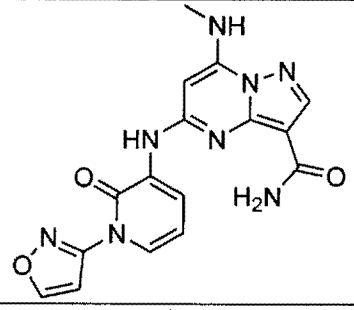
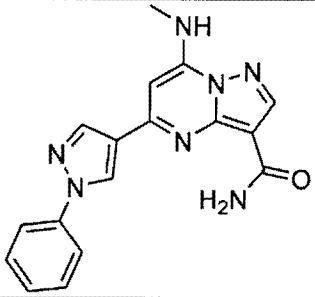
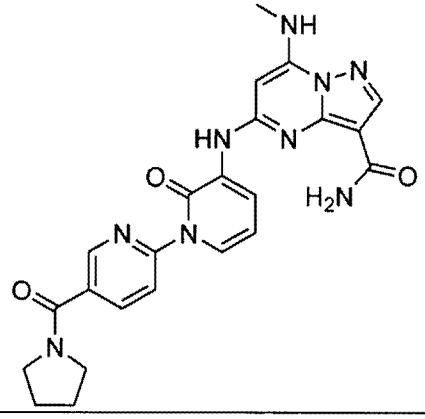
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	

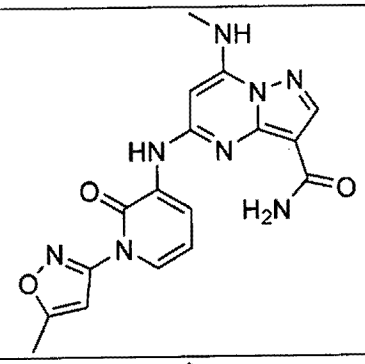
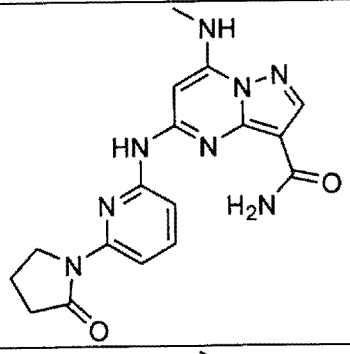
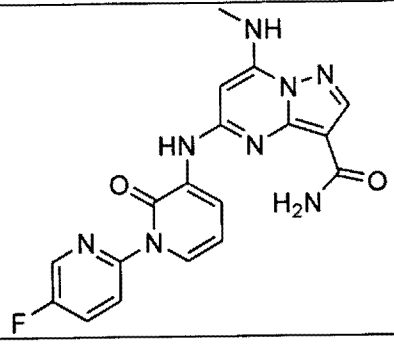
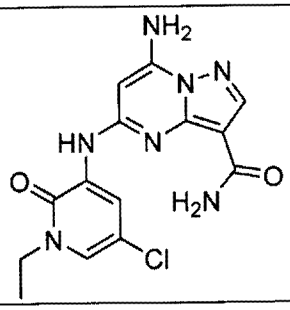
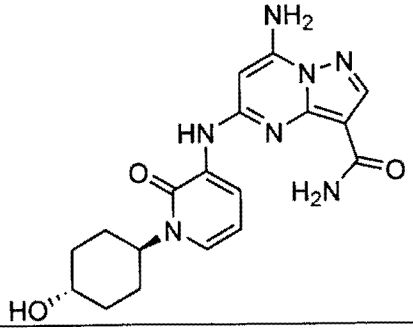
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	

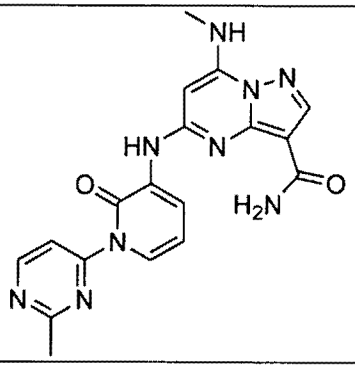
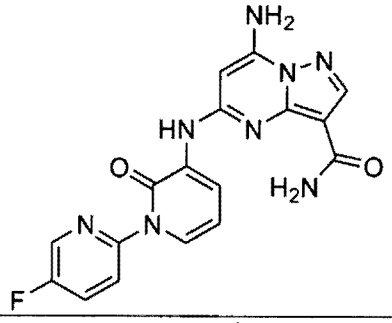
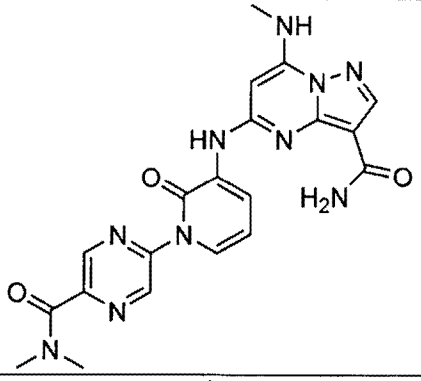
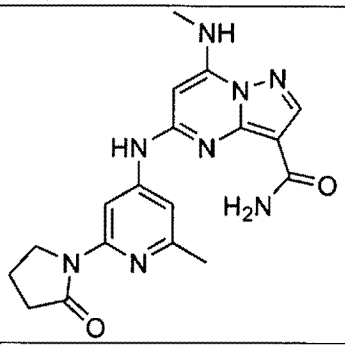
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	

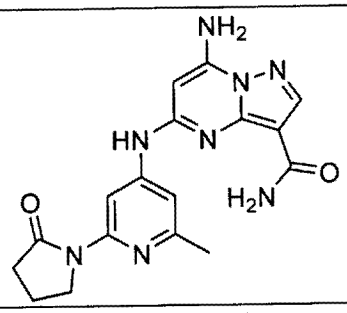
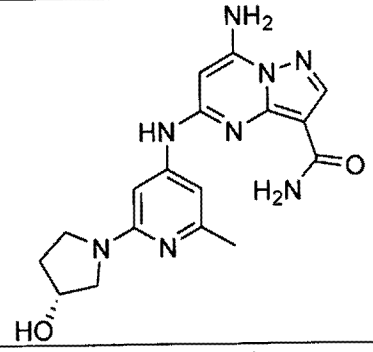
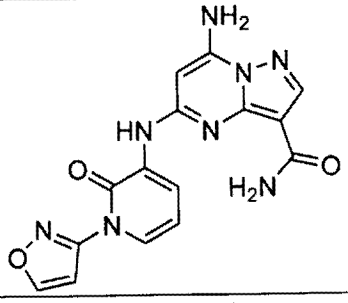
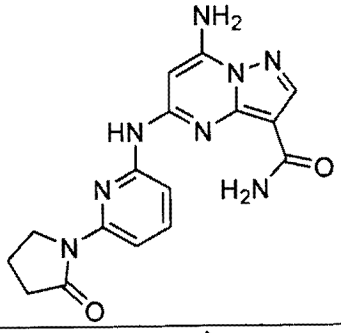
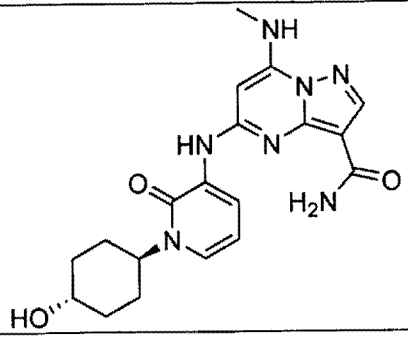
I-34	
I-35	
I-36	
I-37	

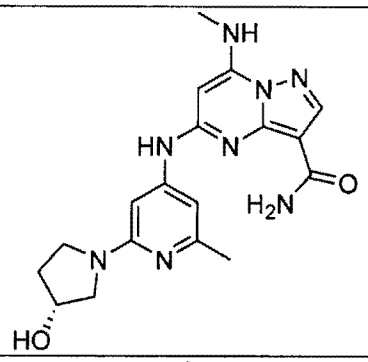
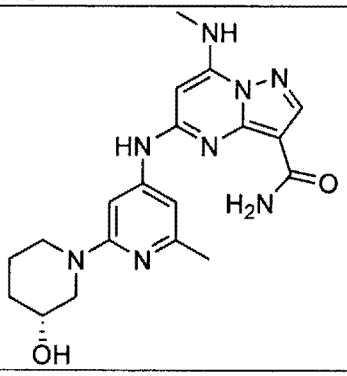
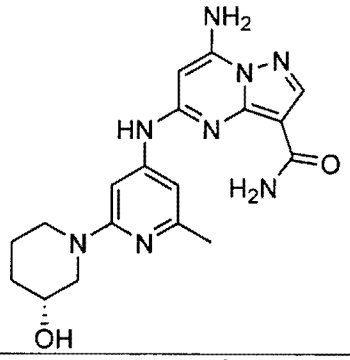
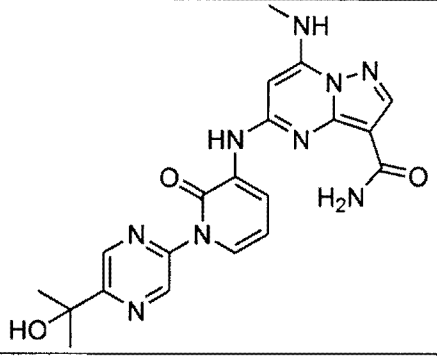
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	

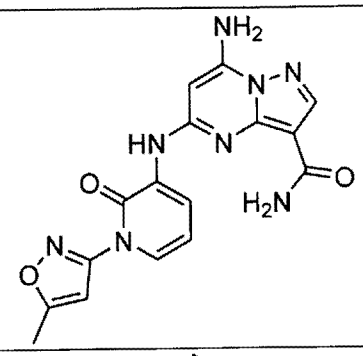
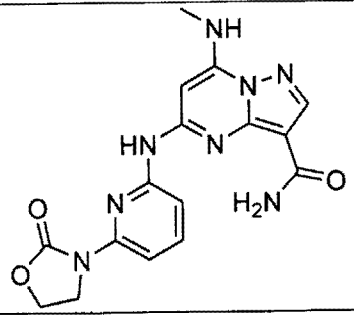
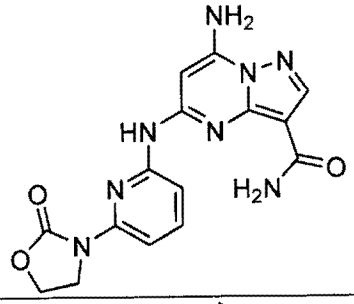
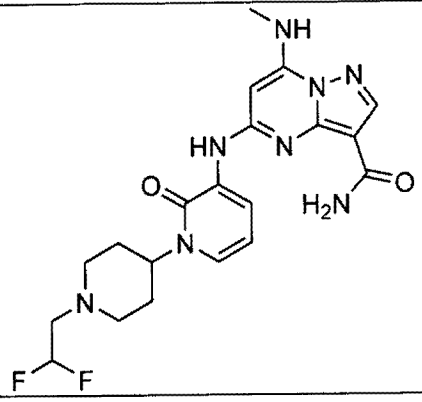
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	

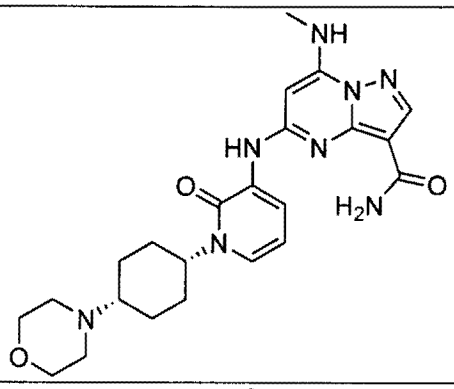
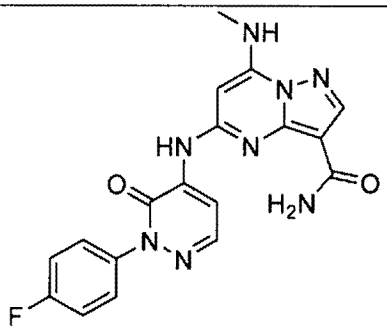
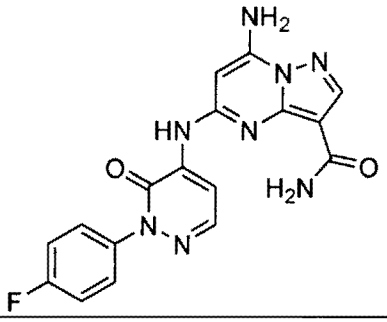
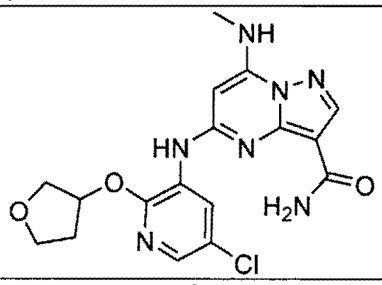
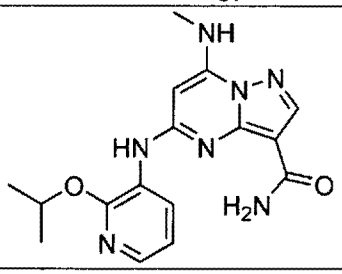
I-46	
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	

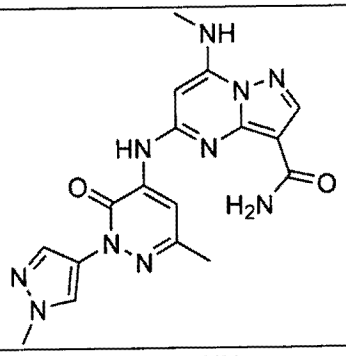
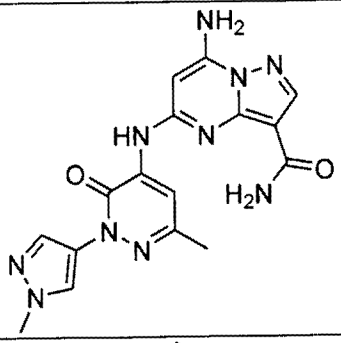
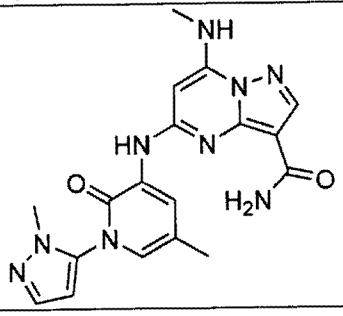
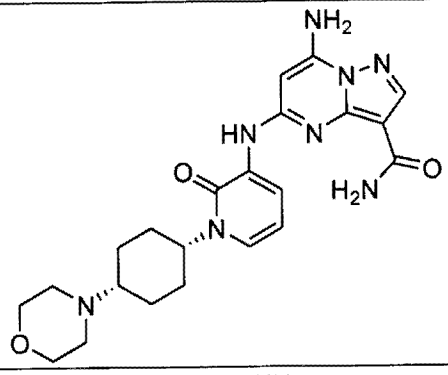
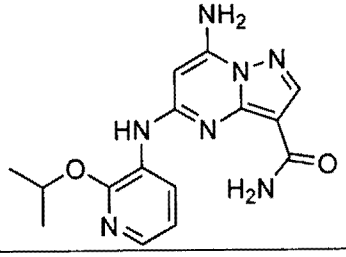
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	

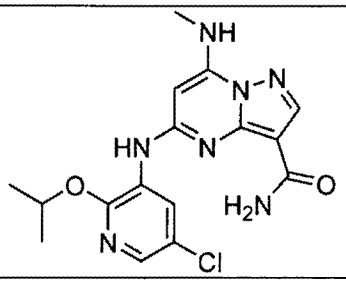
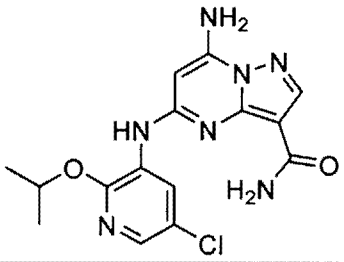
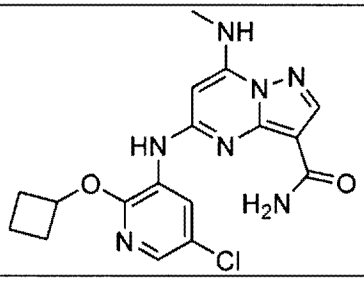
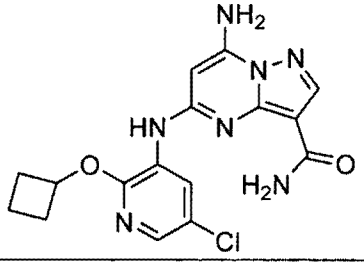
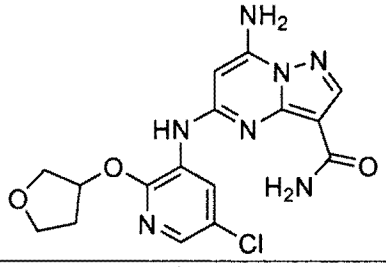
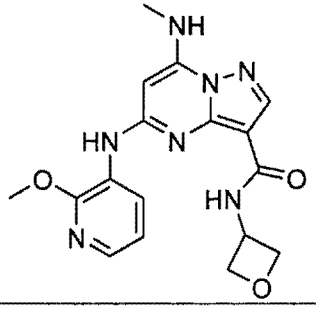
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	

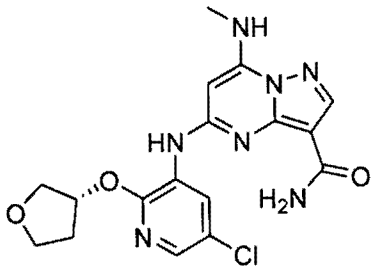
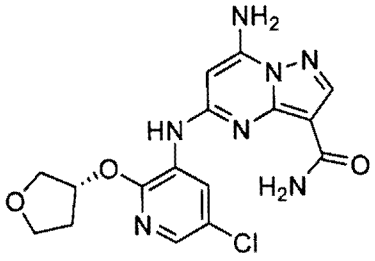
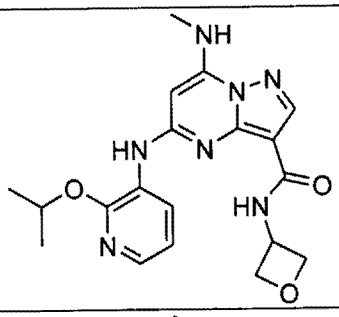
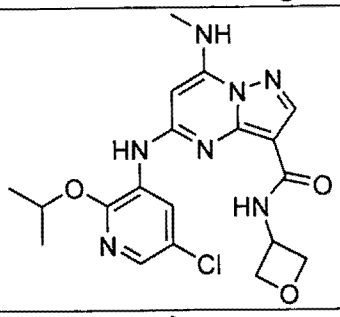
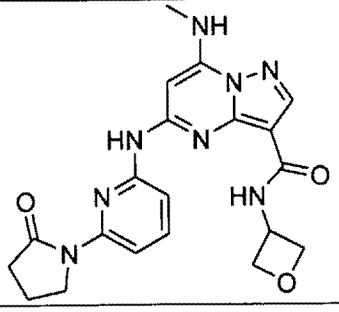
I-60	
I-61	
I-62	
I-63	

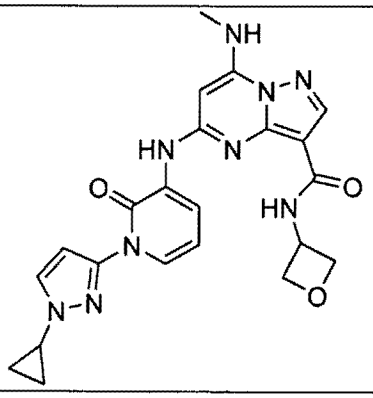
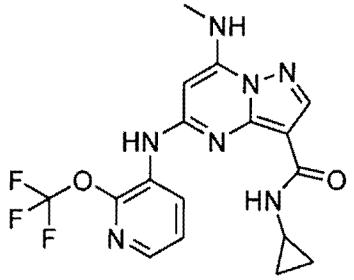
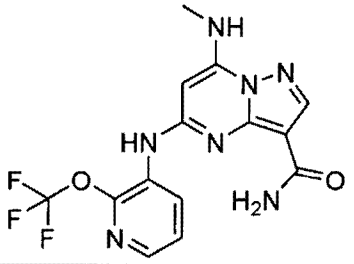
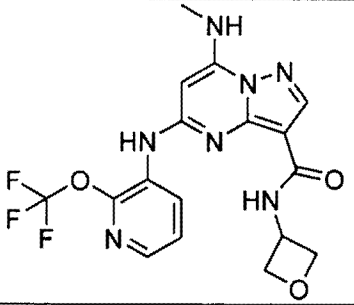
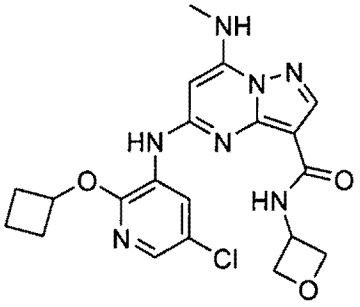
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	

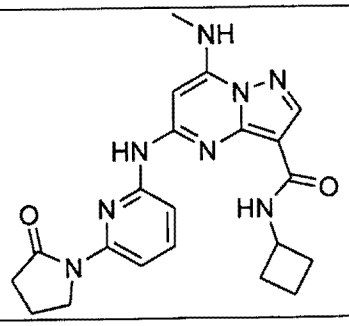
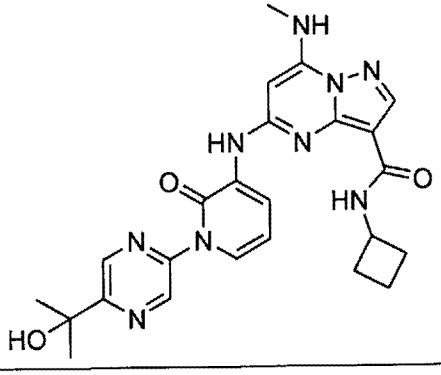
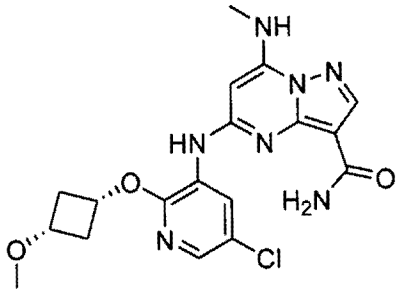
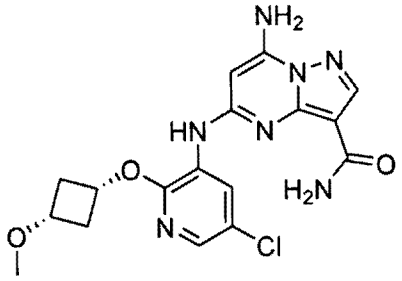
I-68	
I-69	
I-70	
I-71	
I-72	

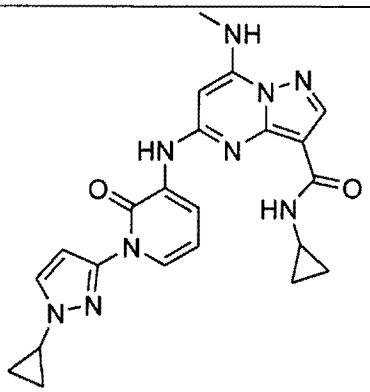
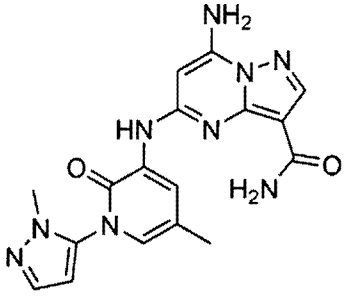
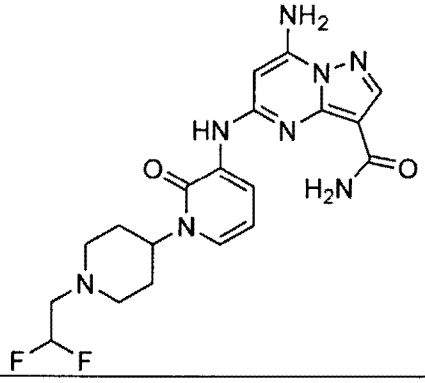
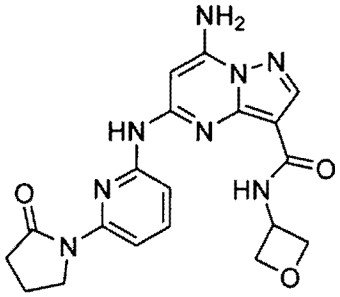
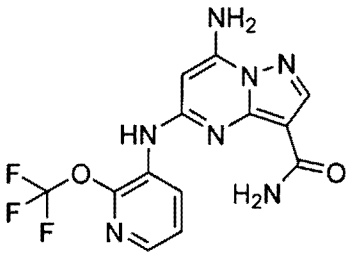
I-73	
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	

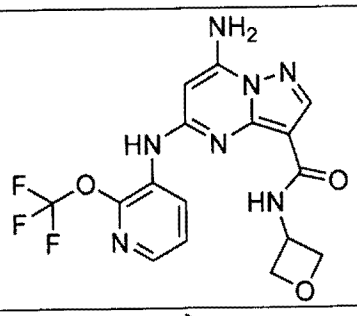
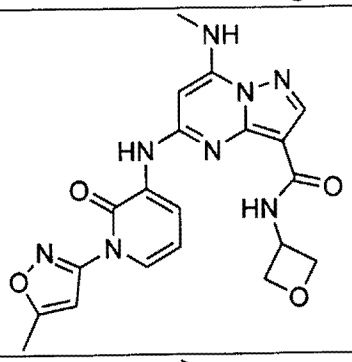
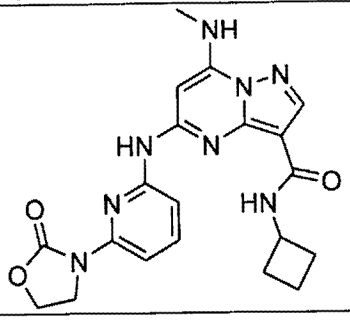
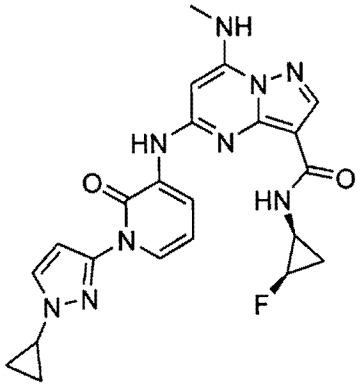
I-78	
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	

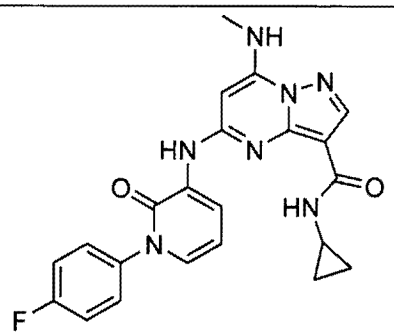
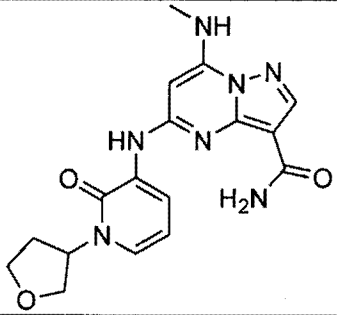
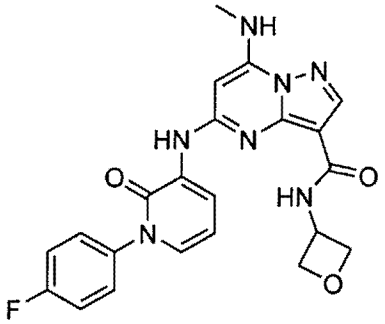
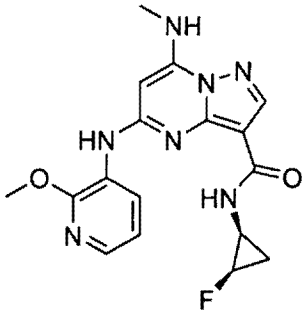
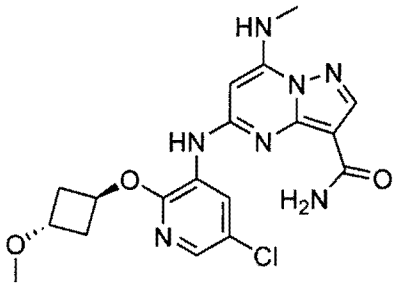
I-84	
I-85	
I-86	
I-87	
I-88	

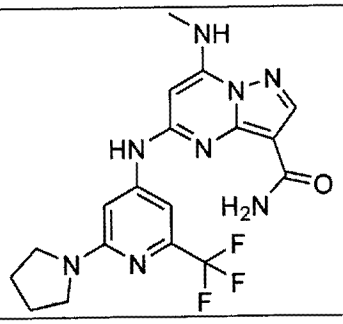
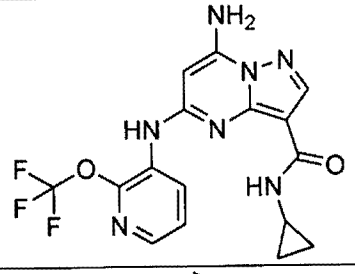
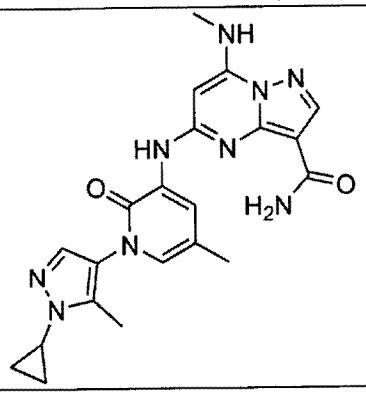
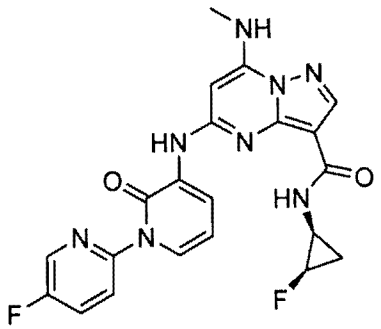
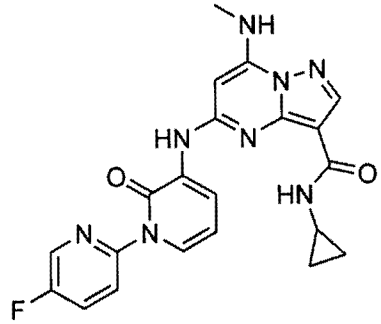
I-89	
I-90	
I-91	
I-92	
I-93	

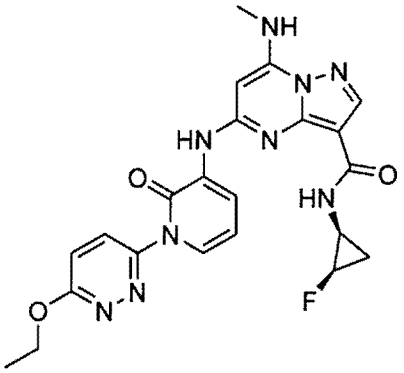
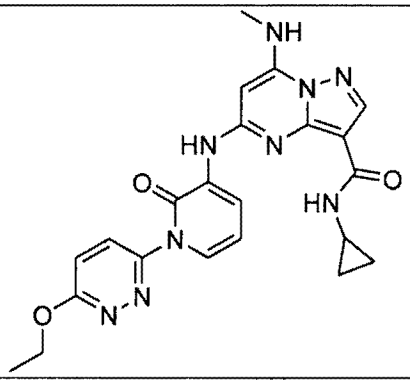
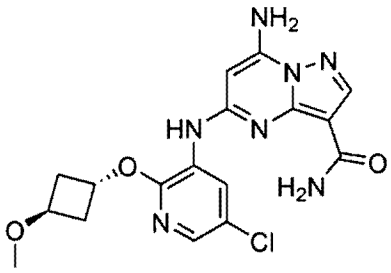
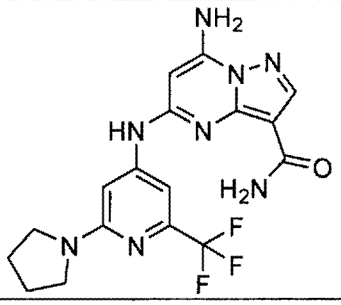
I-94	
I-95	
I-96	
I-97	

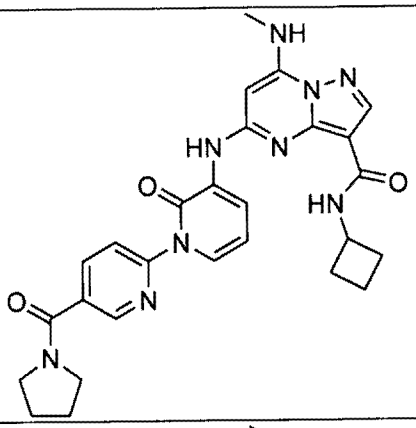
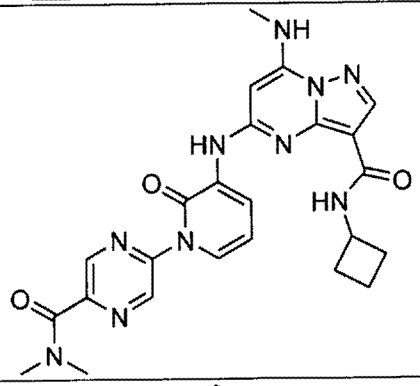
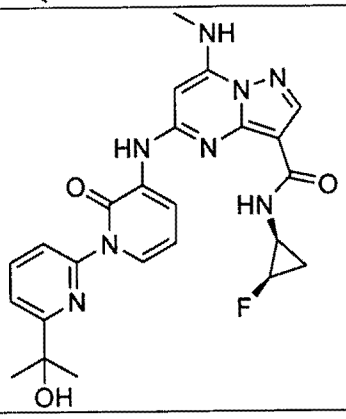
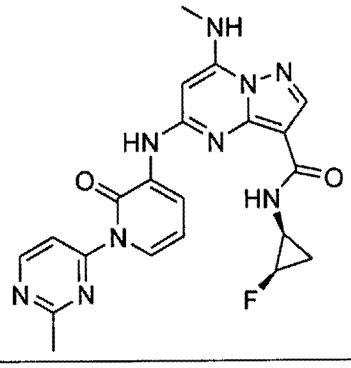
I-98	
I-99	
I-100	
I-101	
I-102	

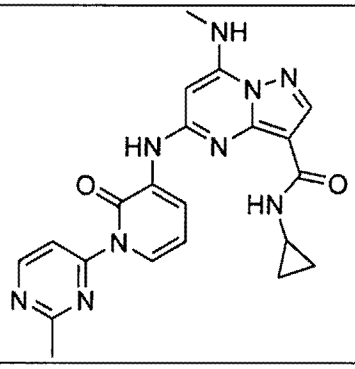
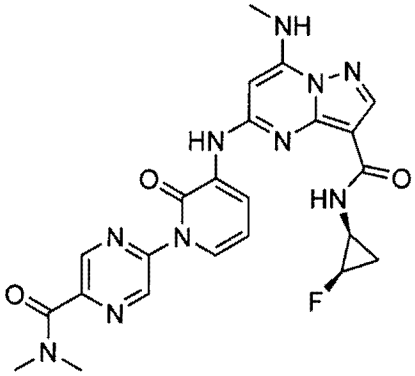
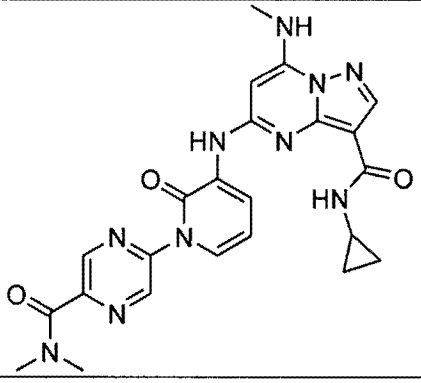
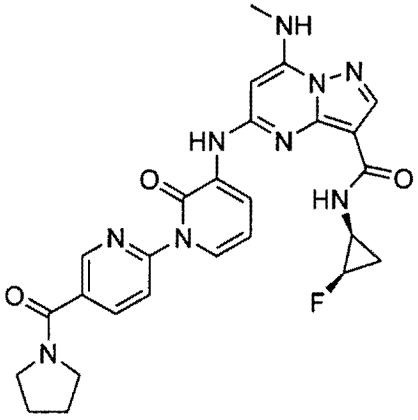
I-103	
I-104	
I-105	
I-106	

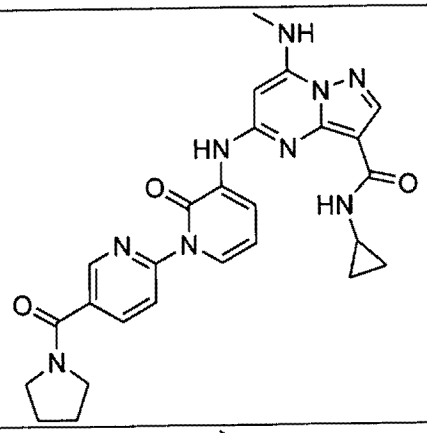
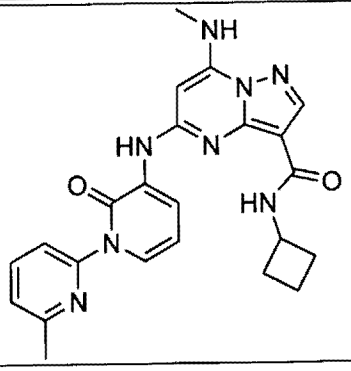
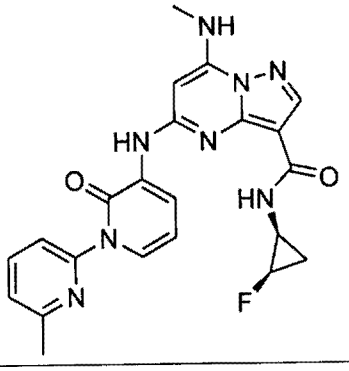
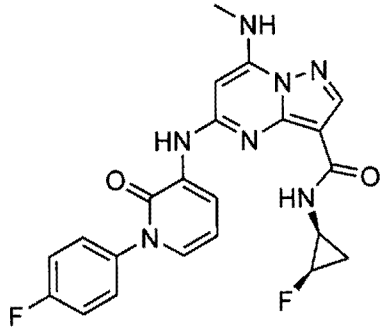
I-107	
I-108	
I-109	
I-110	
I-111	

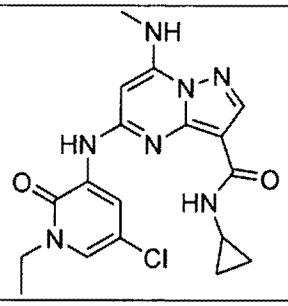
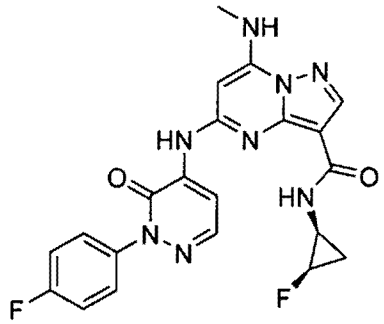
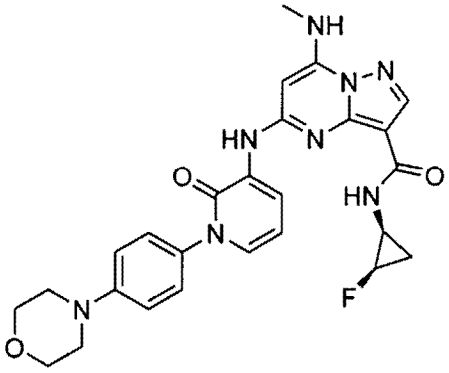
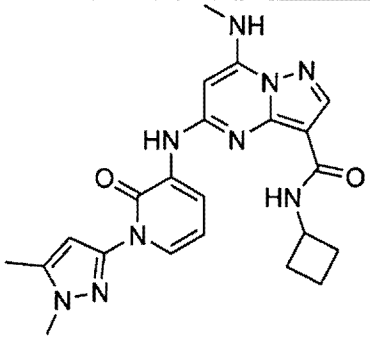
I-112	
I-113	
I-114	
I-115	
I-116	

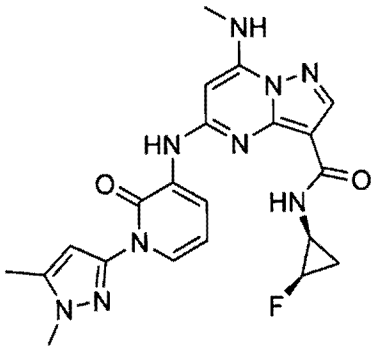
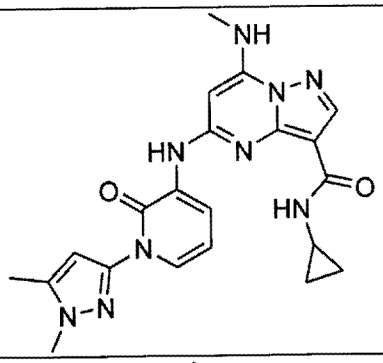
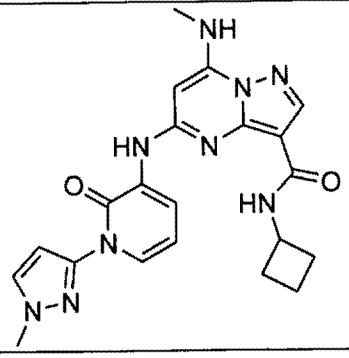
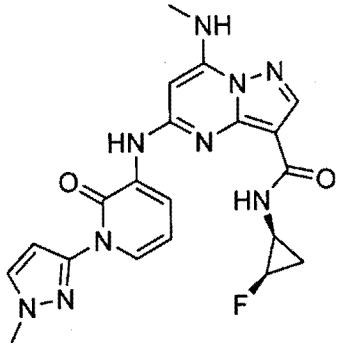
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	

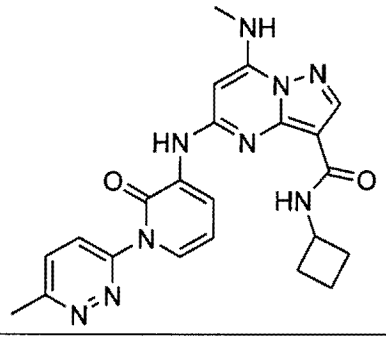
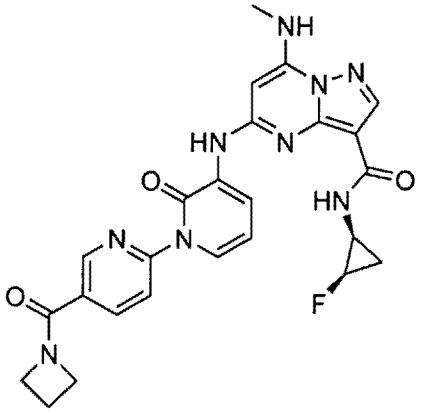
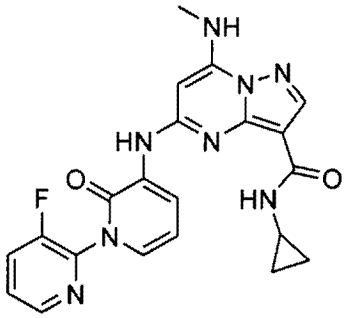
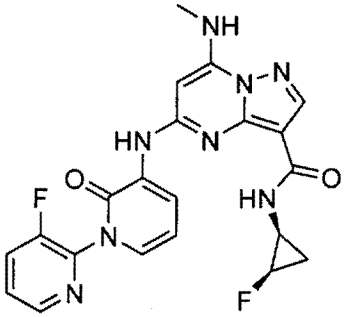
I-121	
I-122	
I-123	
I-124	

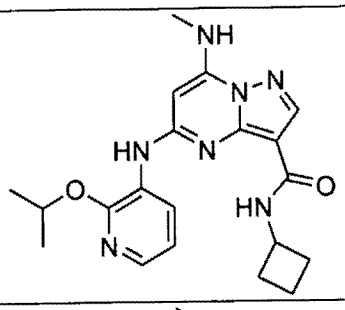
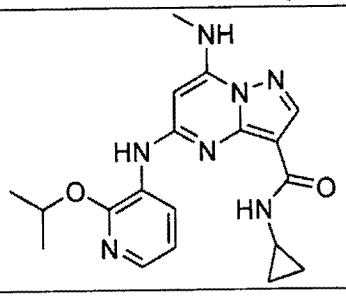
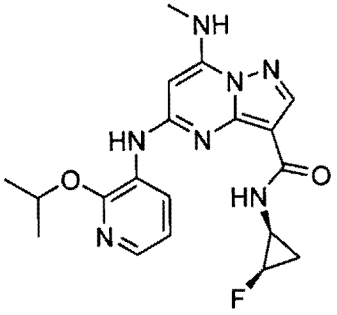
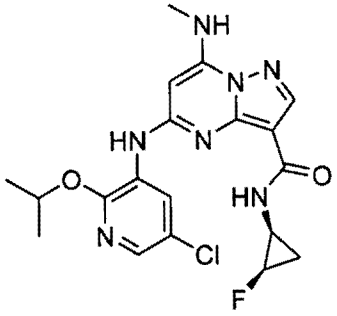
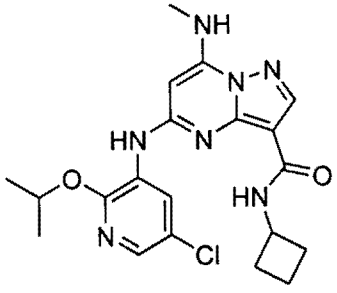
I-125	
I-126	
I-127	
I-128	

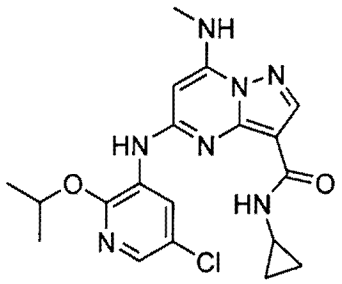
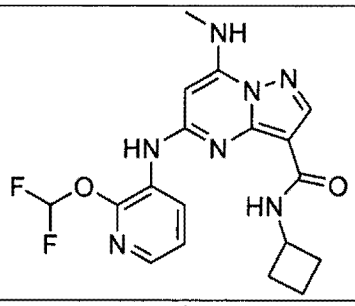
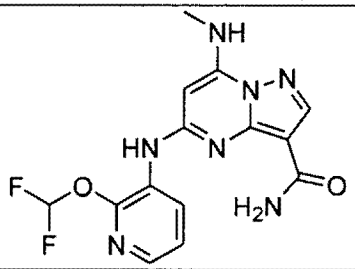
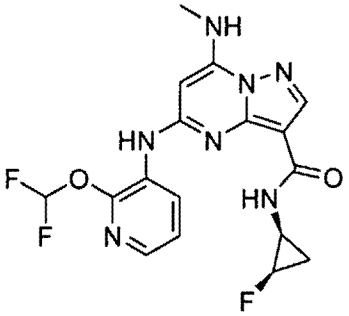
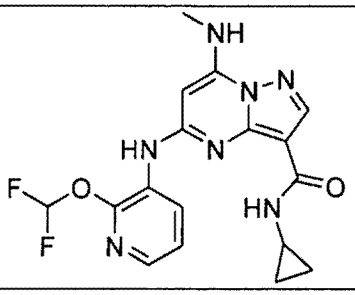
I-129	
I-130	
I-131	
I-132	

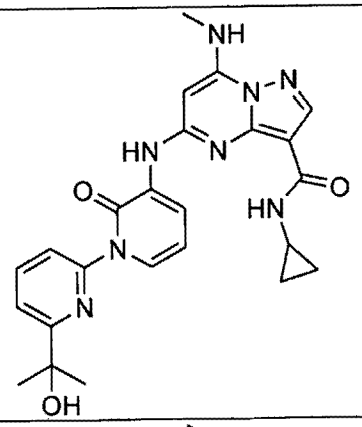
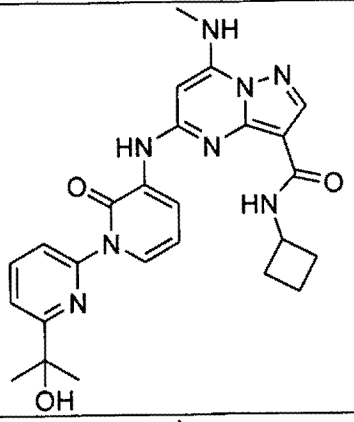
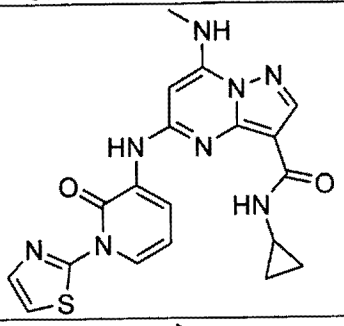
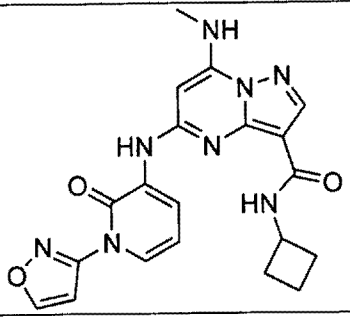
I-133	
I-134	
I-135	
I-136	

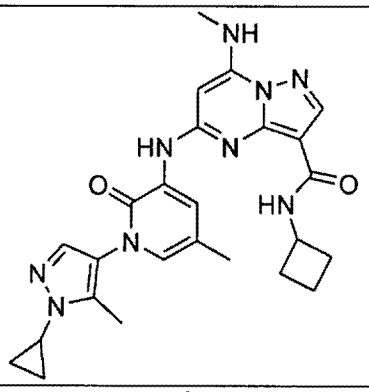
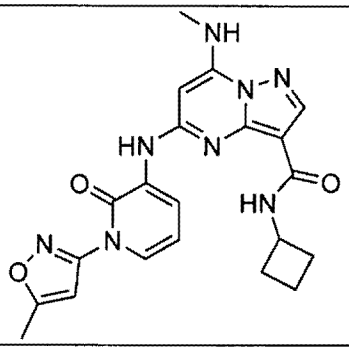
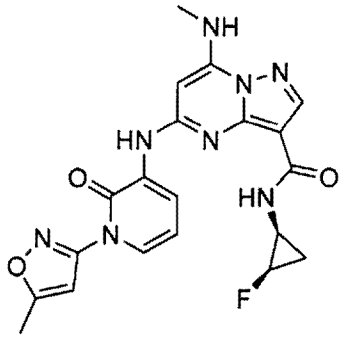
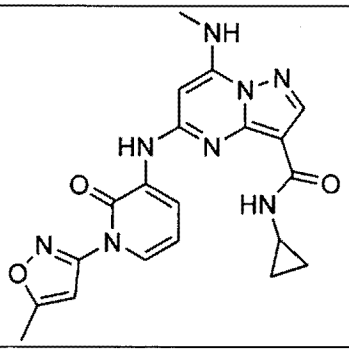
I-137	
I-138	
I-139	
I-140	

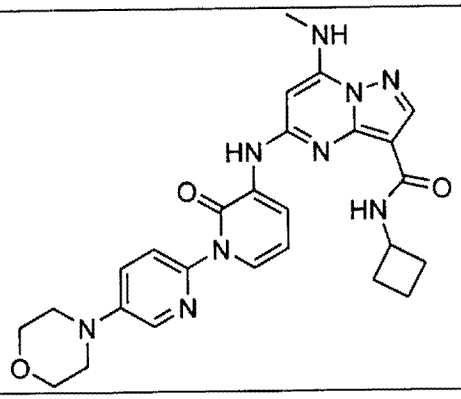
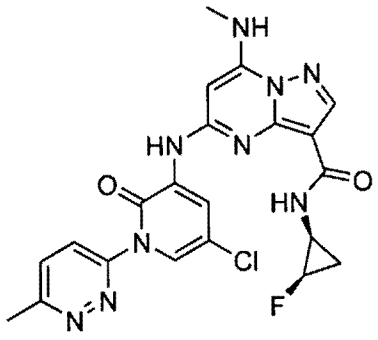
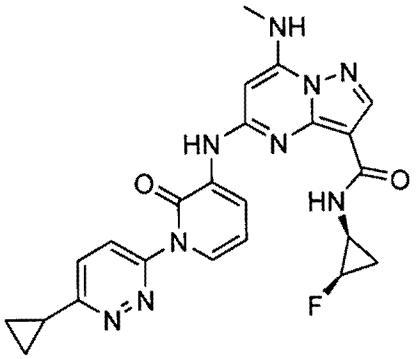
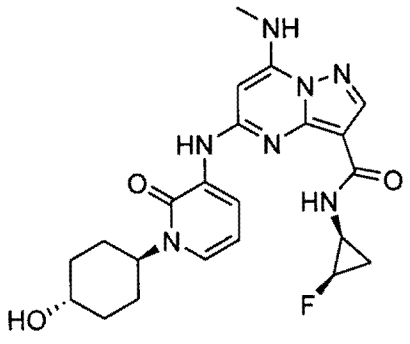
I-141	
I-142	
I-143	
I-144	

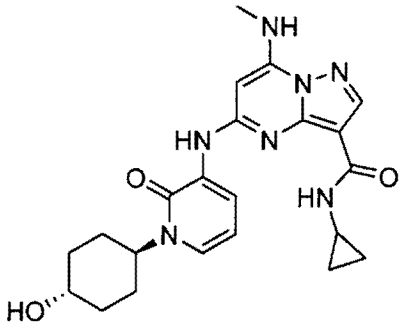
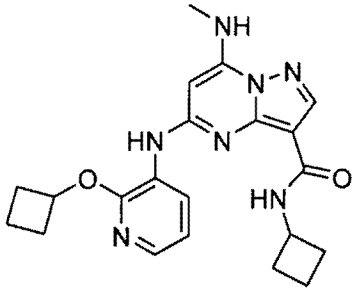
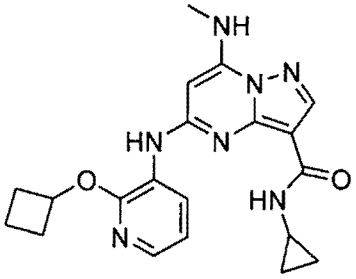
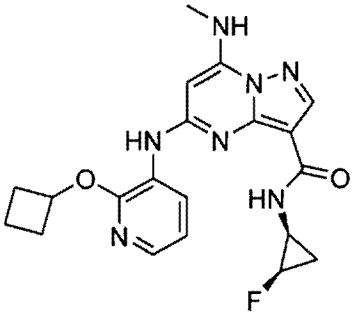
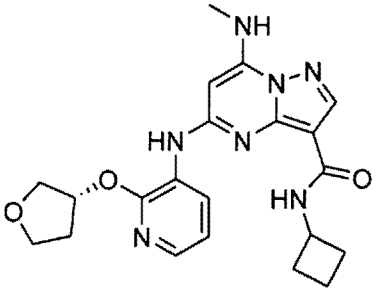
I-145	
I-146	
I-147	
I-148	
I-149	

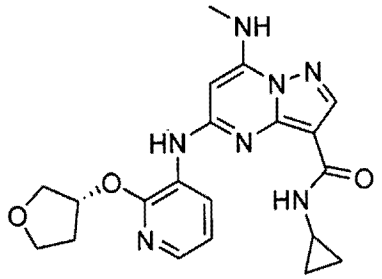
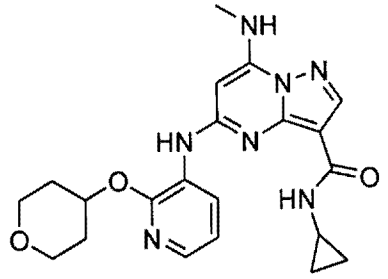
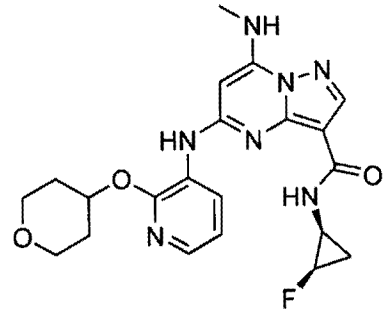
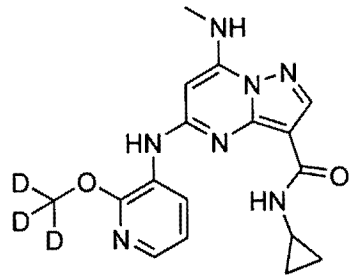
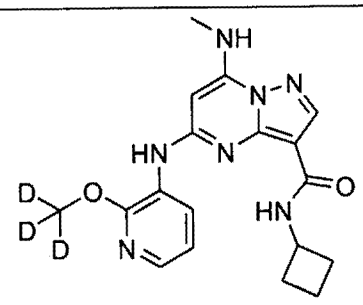
I-150	
I-151	
I-152	
I-153	
I-154	

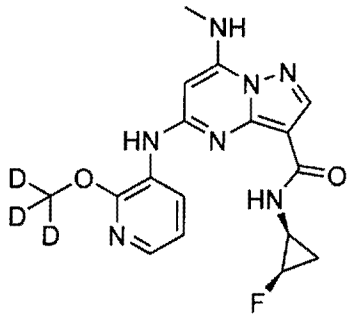
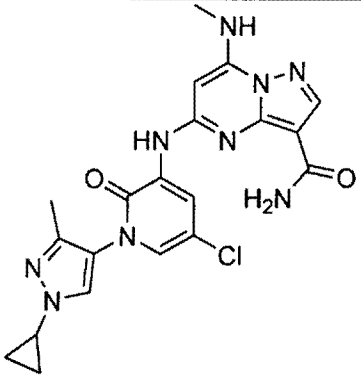
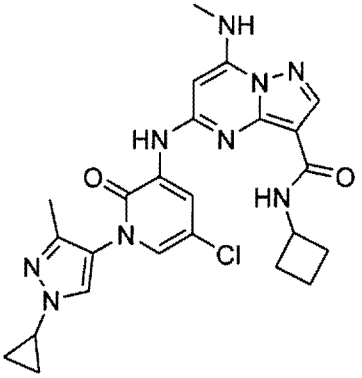
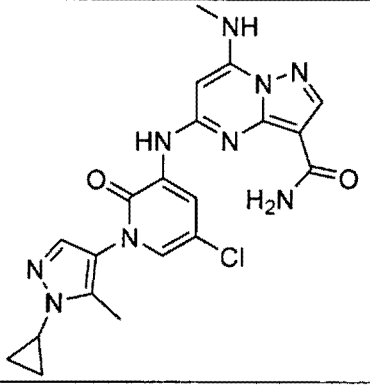
I-155	
I-156	
I-157	
I-158	

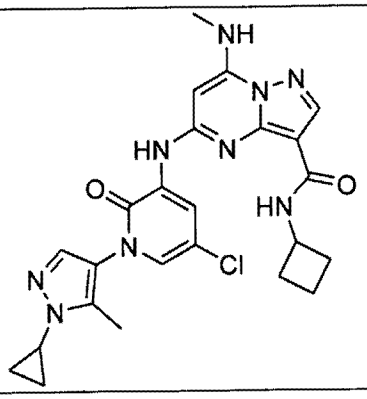
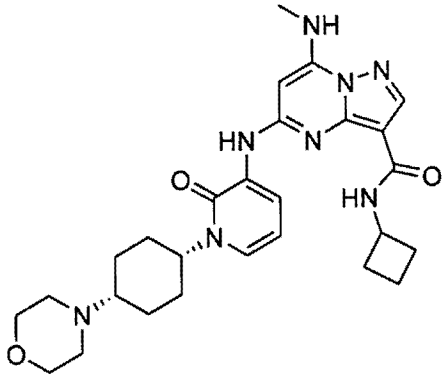
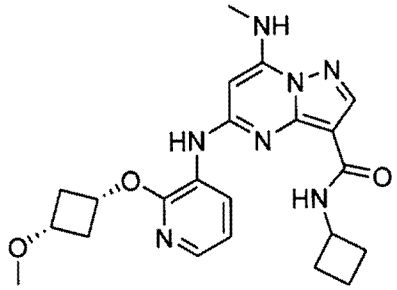
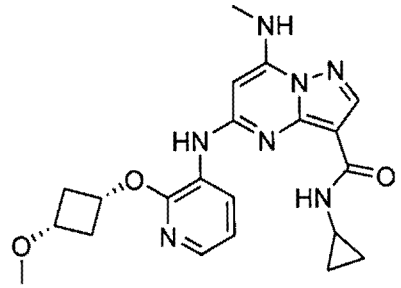
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	

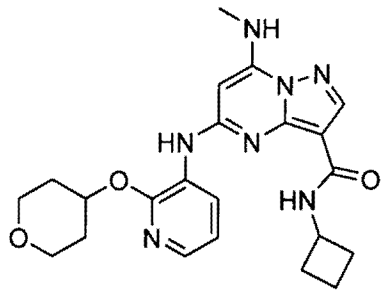
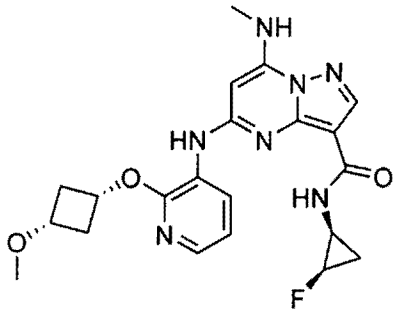
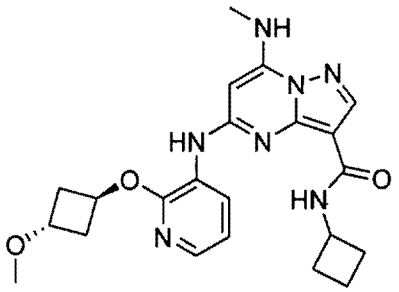
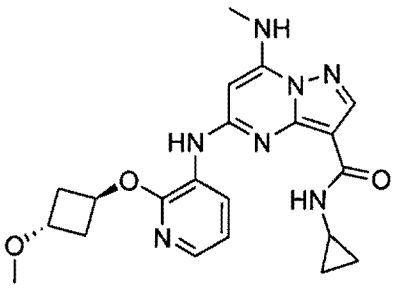
I-163	
I-164	
I-165	
I-166	

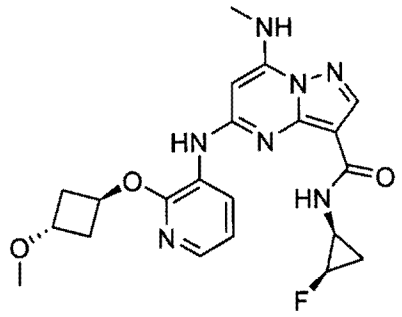
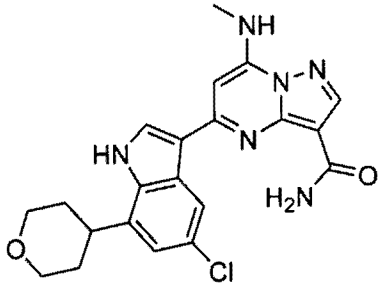
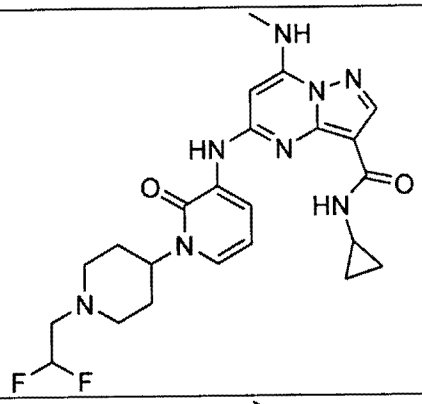
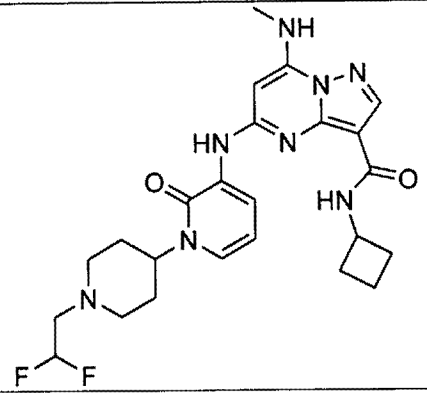
I-167	
I-168	
I-169	
I-170	
I-171	

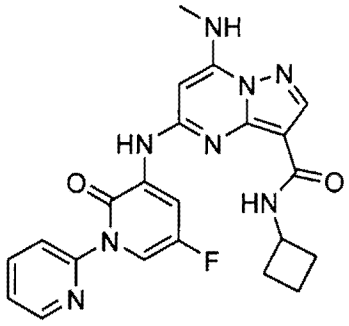
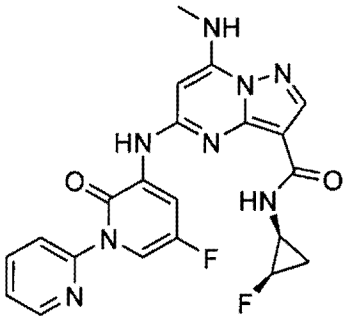
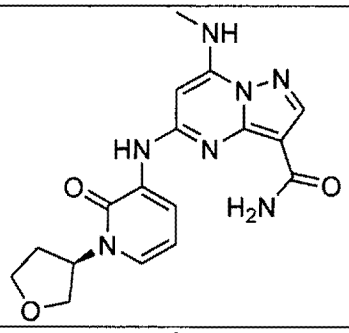
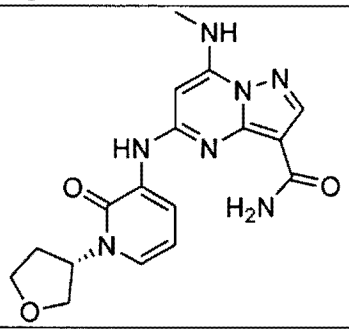
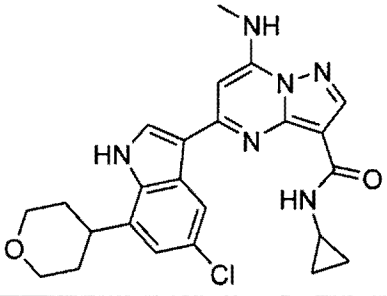
I-172	
I-173	
I-174	
I-175	
I-176	

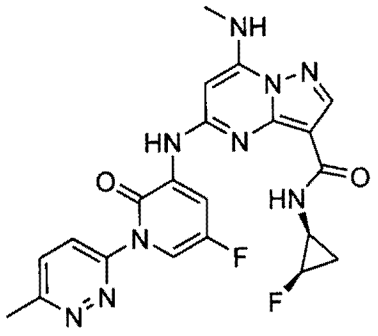
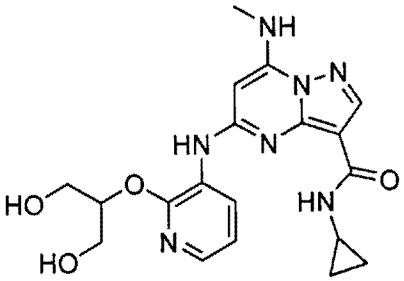
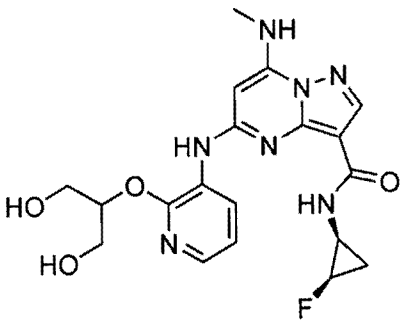
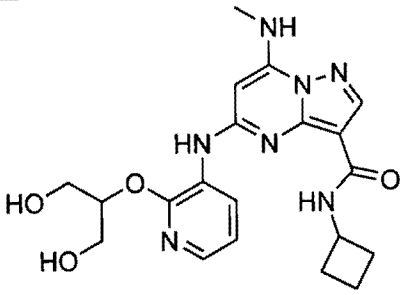
I-177	
I-178	
I-179	
I-180	

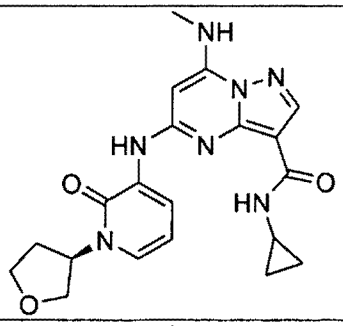
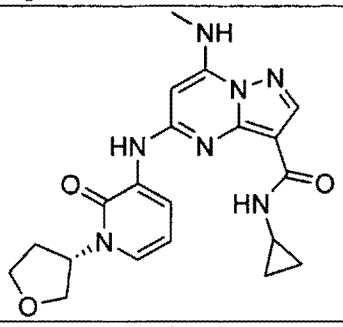
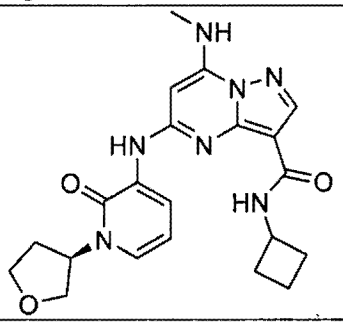
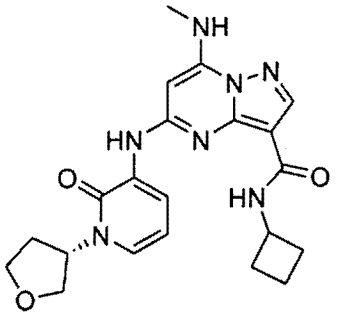
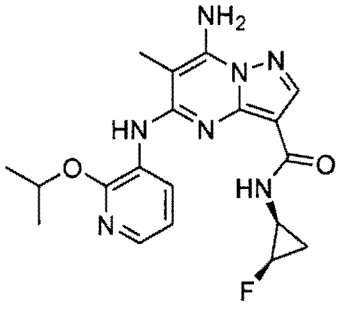
I-181	
I-182	
I-183	
I-184	

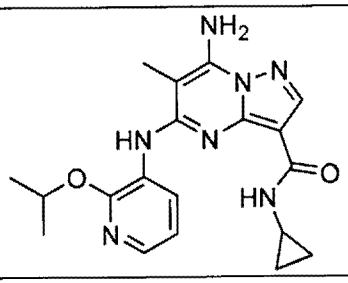
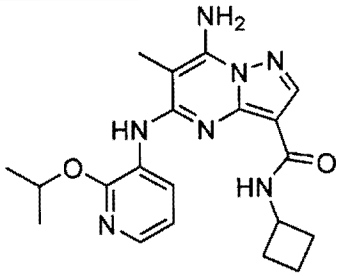
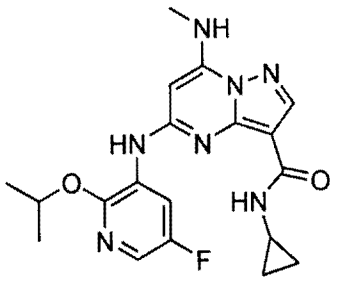
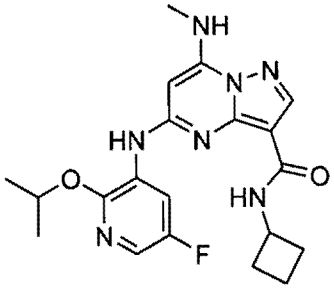
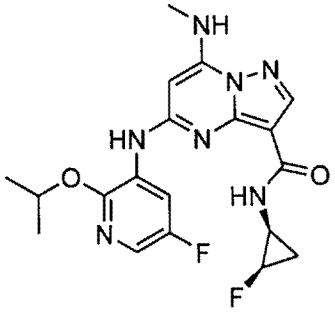
I-185	
I-186	
I-187	
I-188	

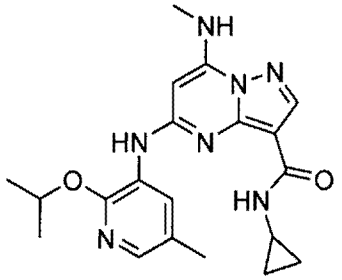
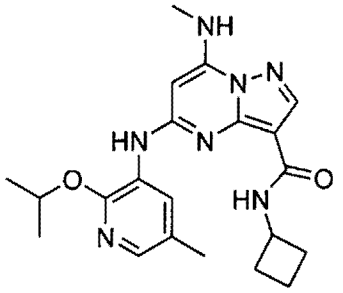
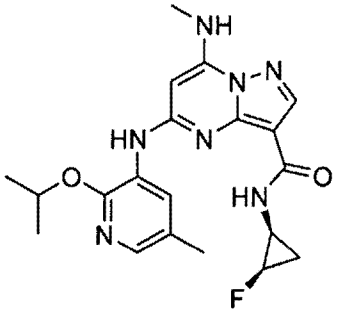
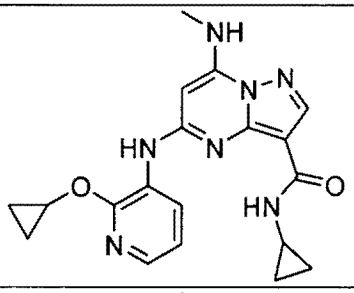
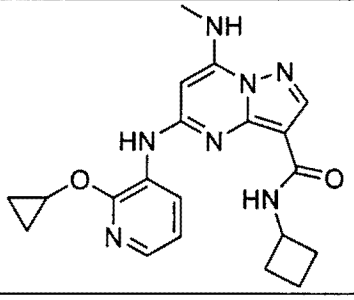
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	

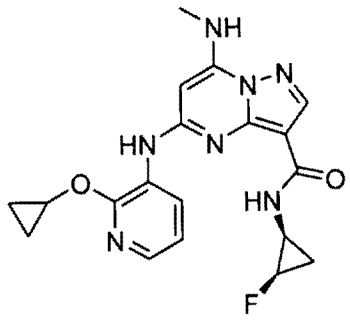
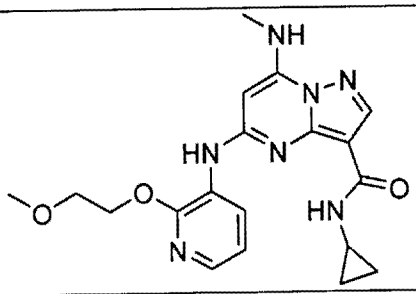
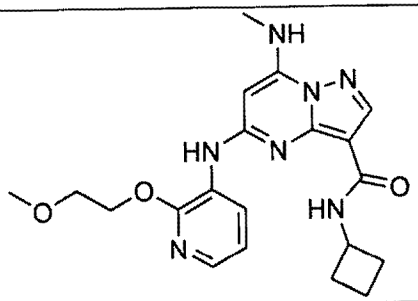
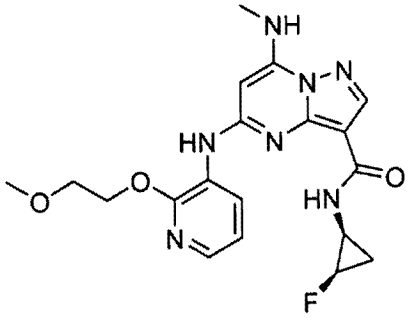
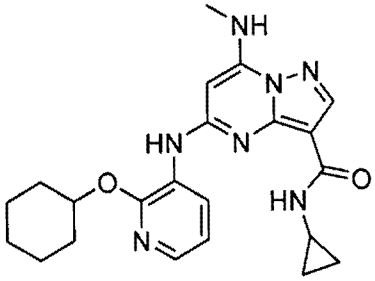
I-193	
I-194	
I-195	
I-196	
I-197	

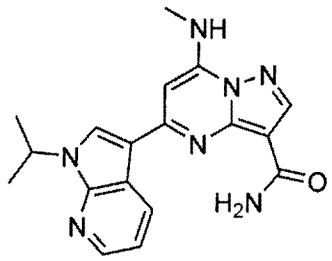
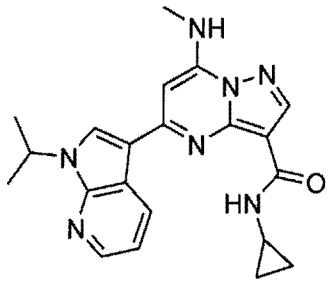
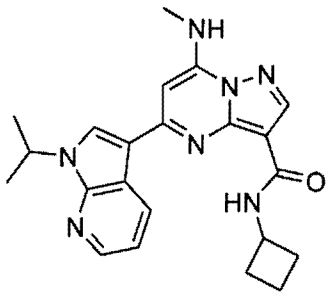
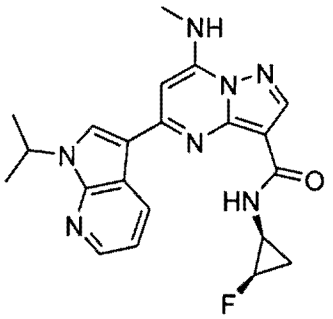
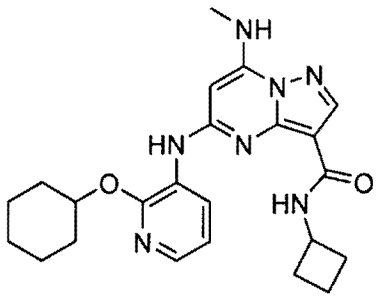
I-198	
I-199	
I-200	
I-201	

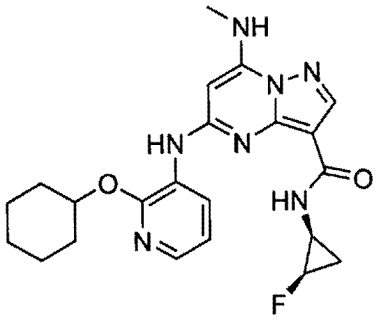
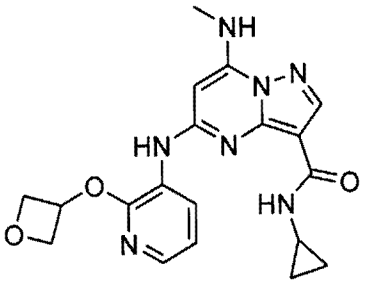
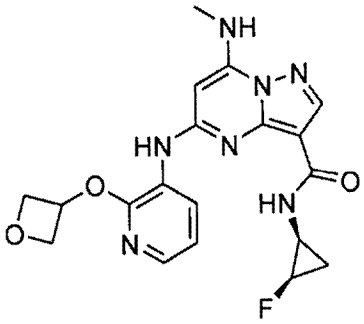
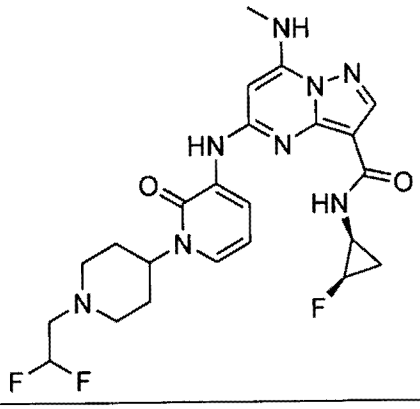
I-202	
I-203	
I-204	
I-205	
I-206	

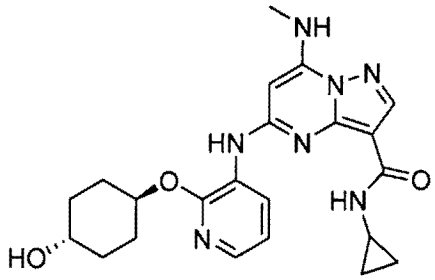
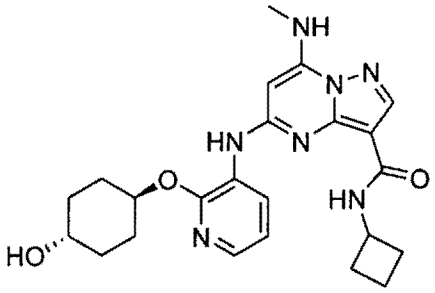
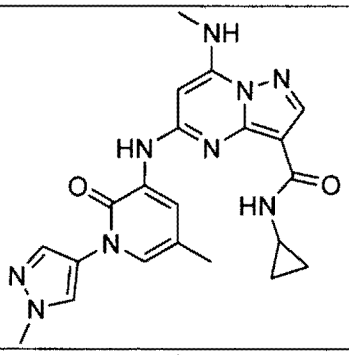
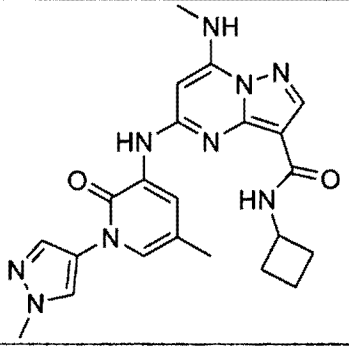
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	
I-211	

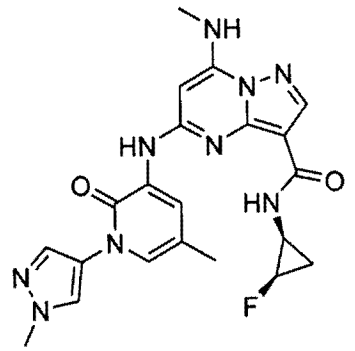
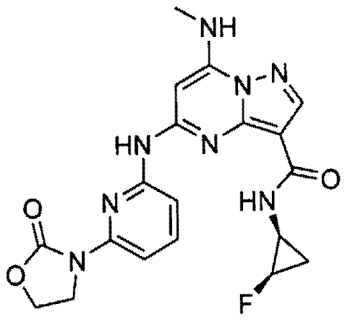
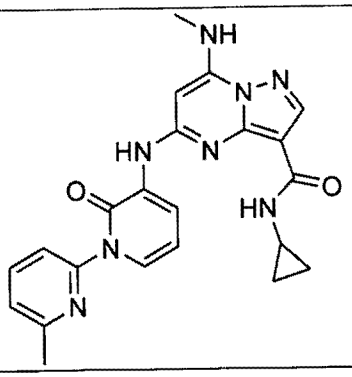
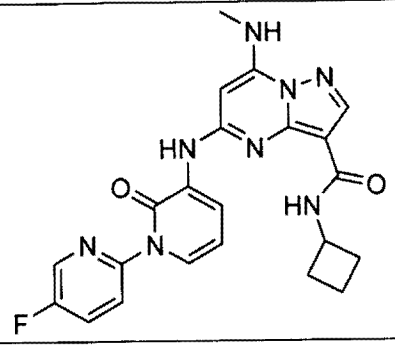
I-212	
I-213	
I-214	
I-215	
I-216	

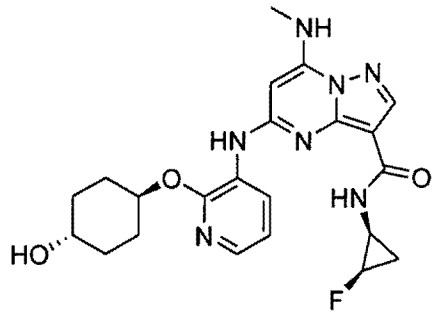
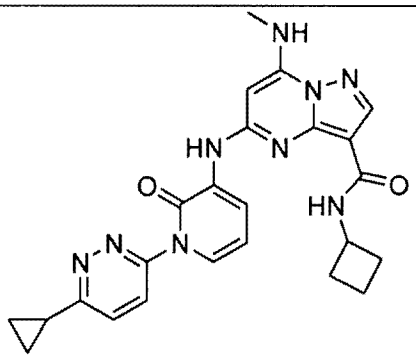
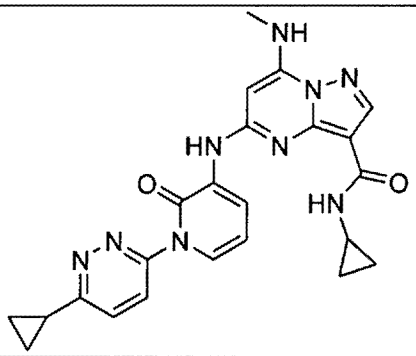
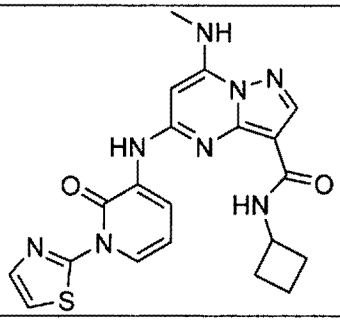
I-217	
I-218	
I-219	
I-220	
I-221	

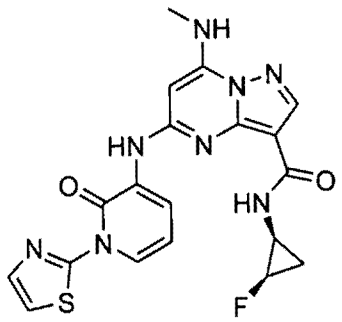
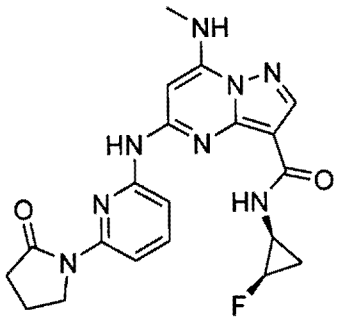
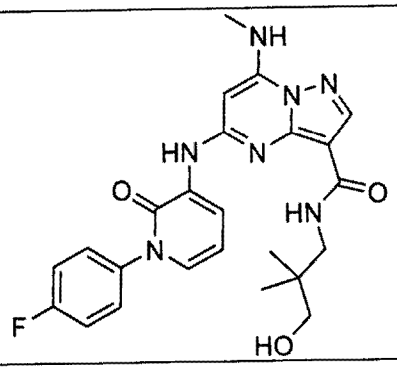
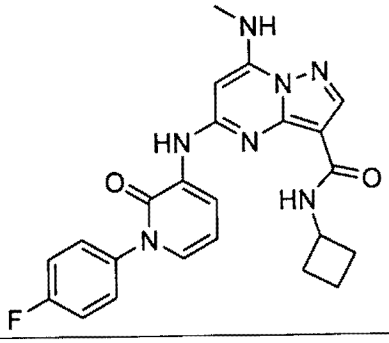
I-222	
I-223	
I-224	
I-225	
I-226	

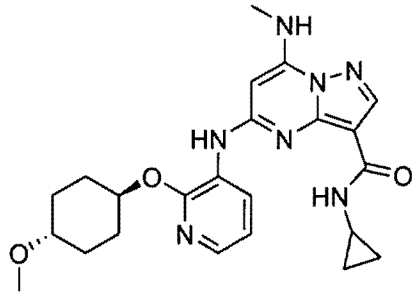
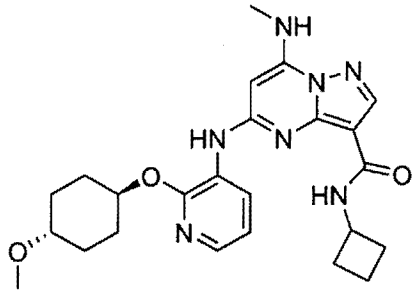
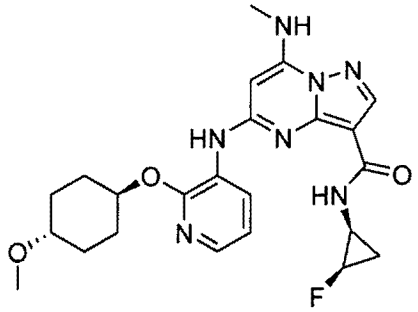
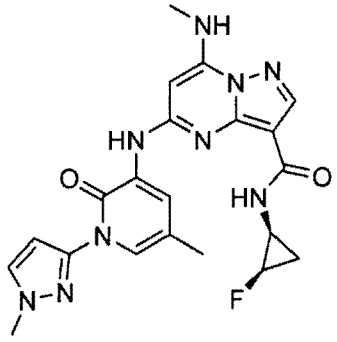
I-227	
I-228	
I-229	
I-230	

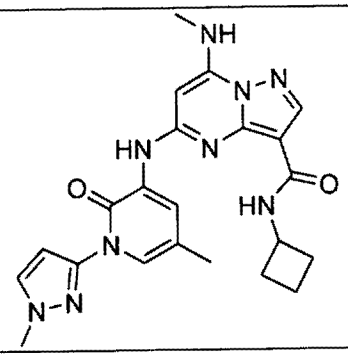
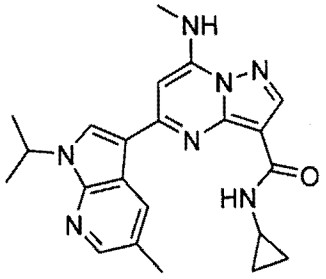
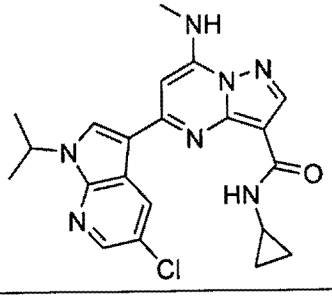
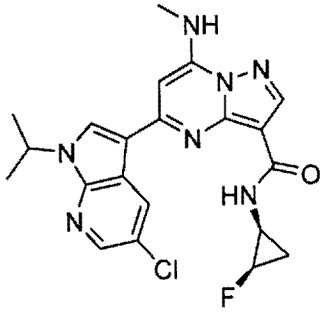
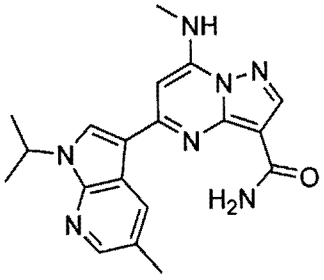
I-231	
I-232	
I-233	
I-234	

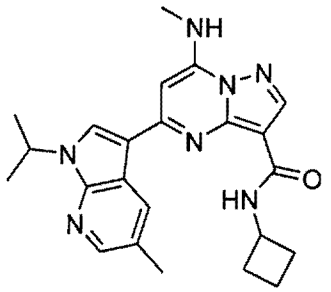
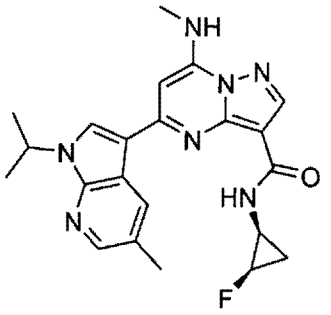
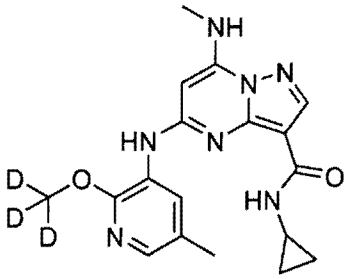
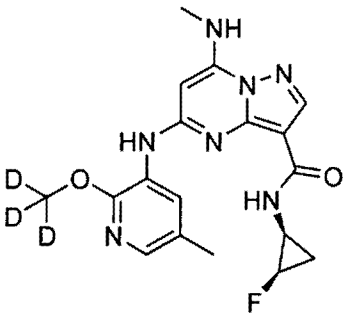
I-235	
I-236	
I-237	
I-238	

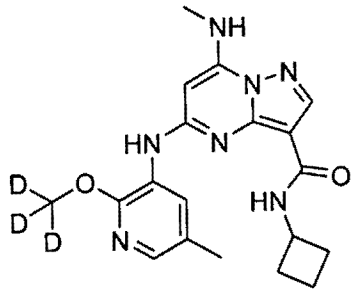
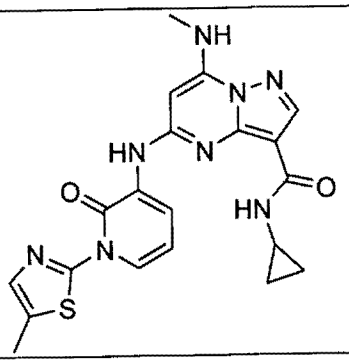
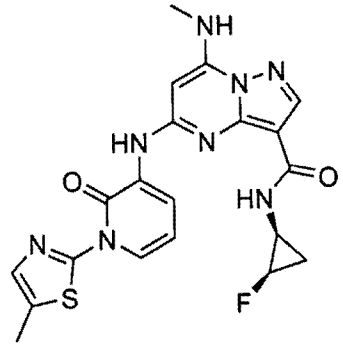
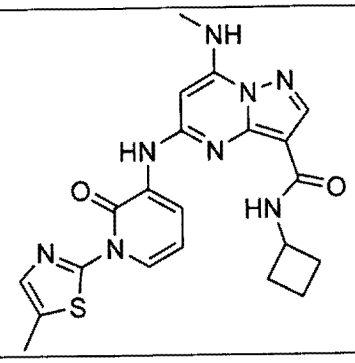
I-239	
I-240	
I-241	
I-242	

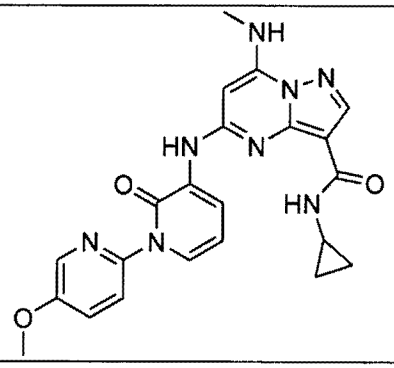
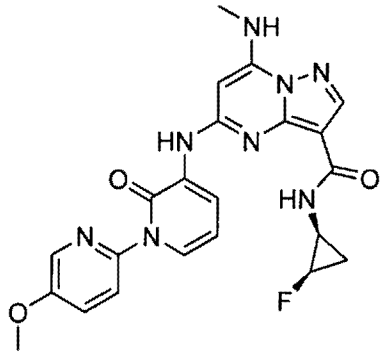
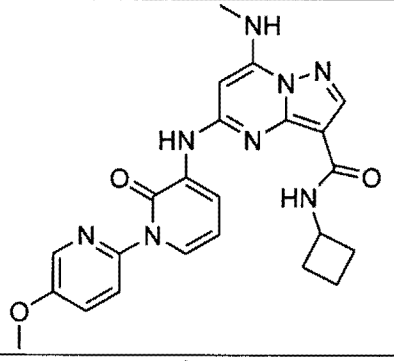
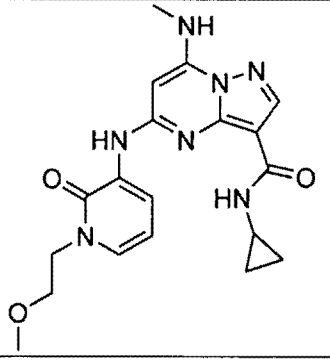
I-243	
I-244	
I-245	
I-246	

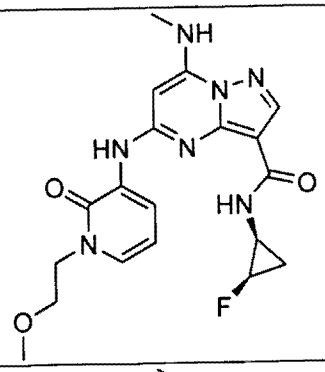
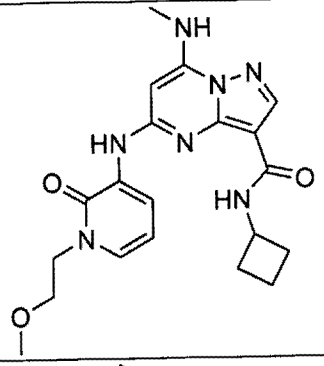
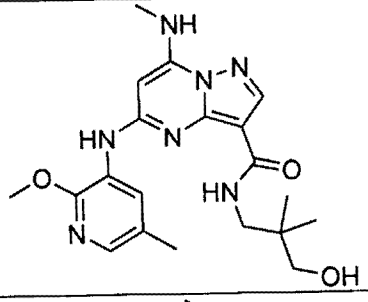
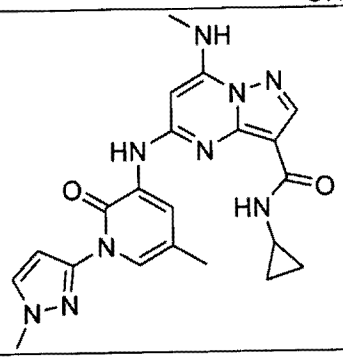
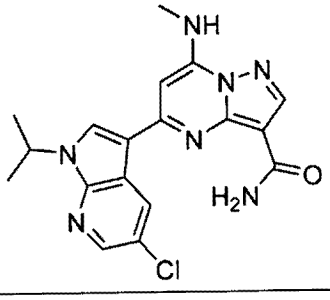
I-247	
I-248	
I-249	
I-250	

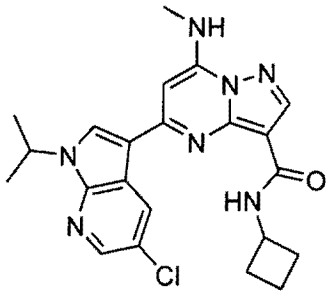
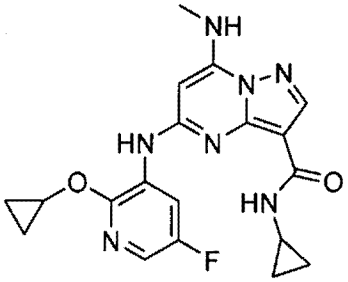
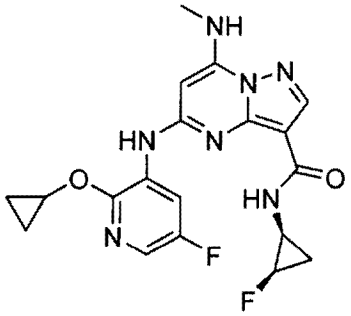
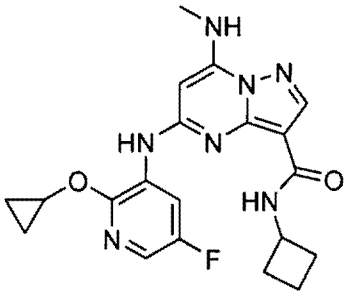
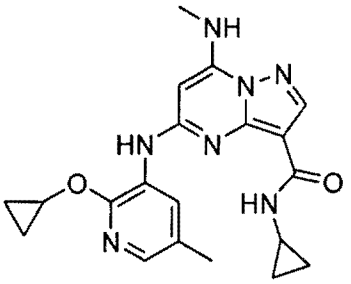
I-251	
I-252	
I-253	
I-254	
I-255	

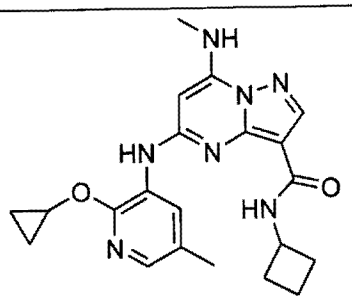
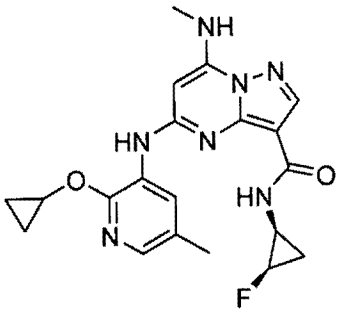
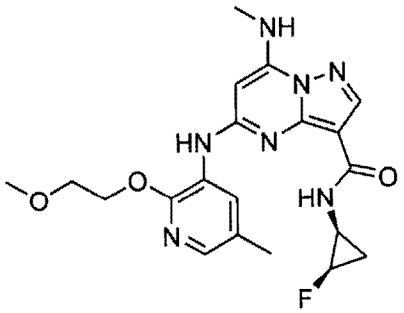
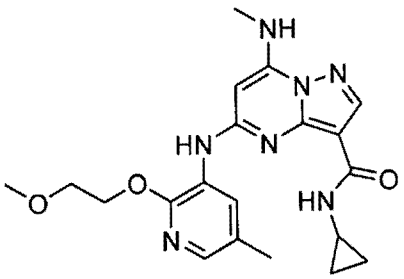
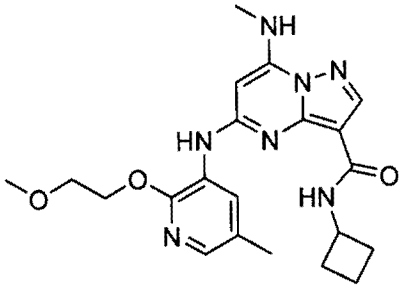
I-256	
I-257	
I-258	
I-259	

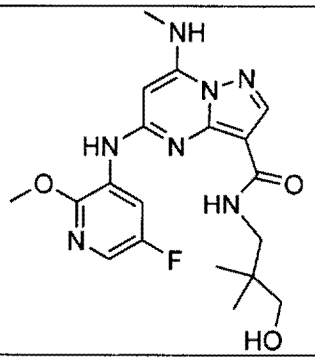
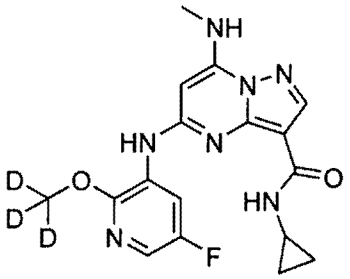
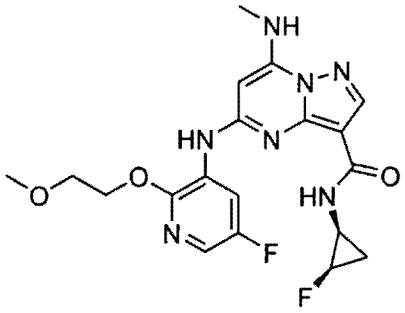
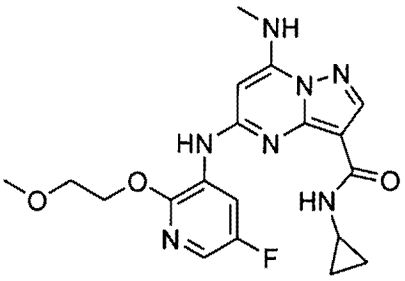
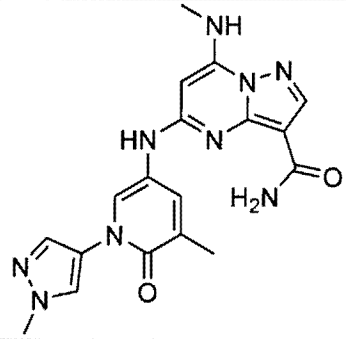
I-260	
I-261	
I-262	
I-263	

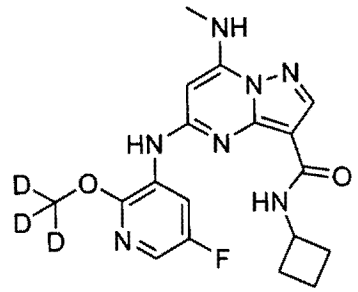
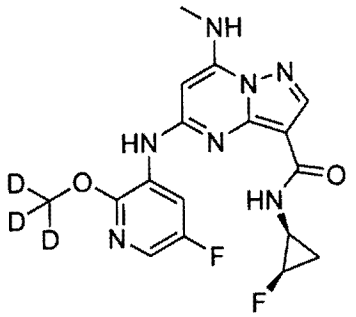
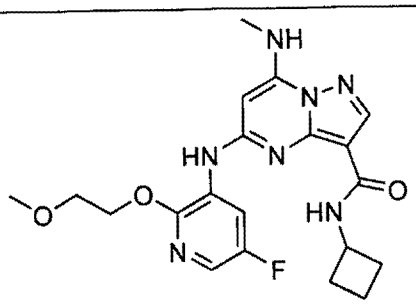
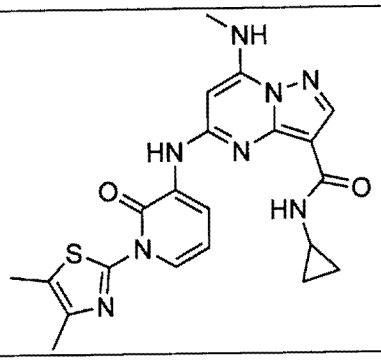
I-264	
I-265	
I-266	
I-267	

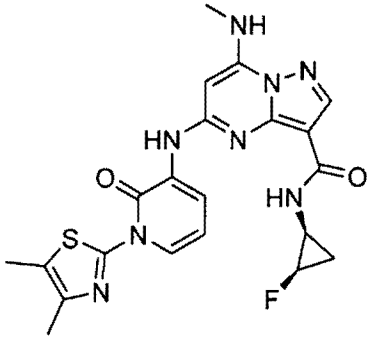
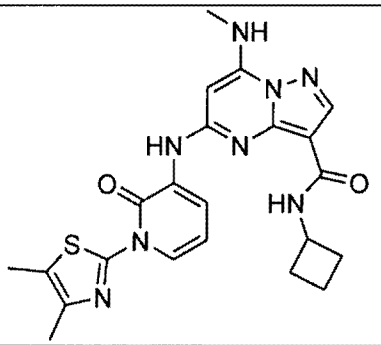
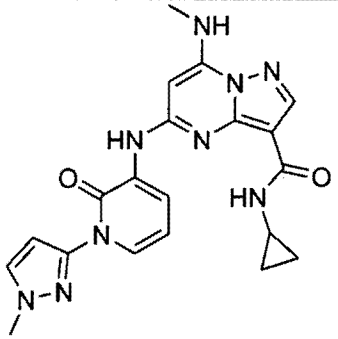
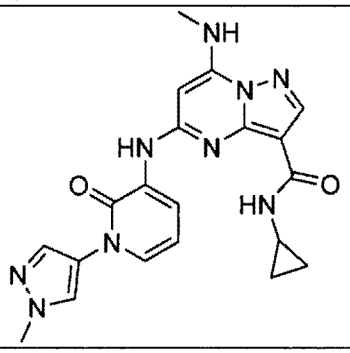
I-268	
I-269	
I-270	
I-271	
I-272	

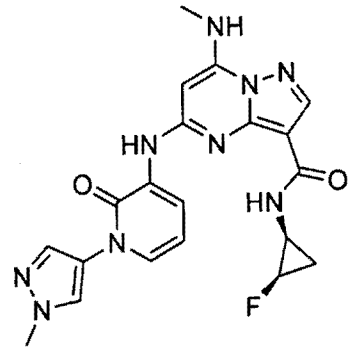
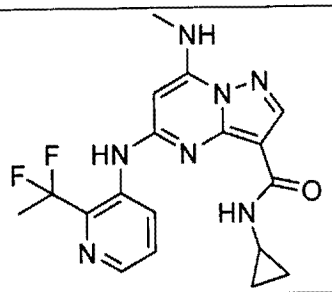
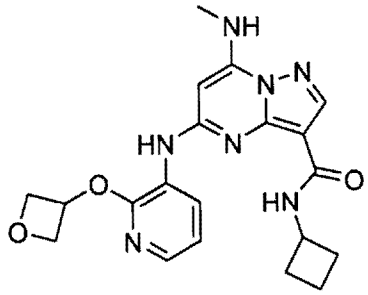
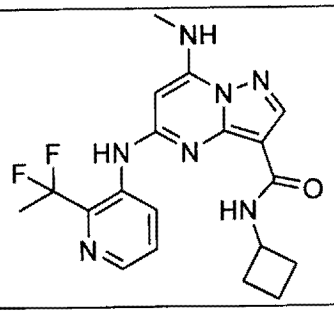
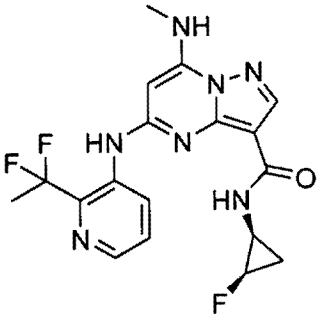
I-273	
I-274	
I-275	
I-276	
I-277	

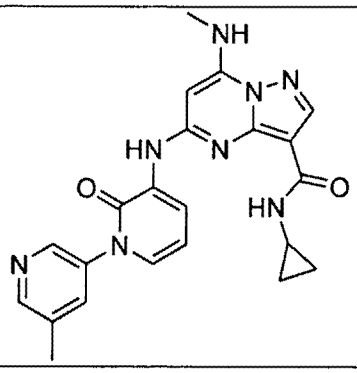
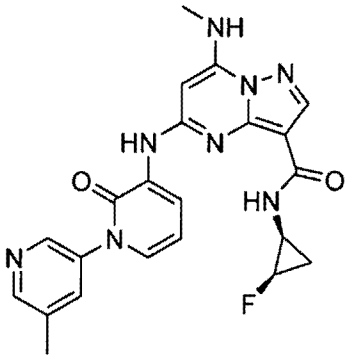
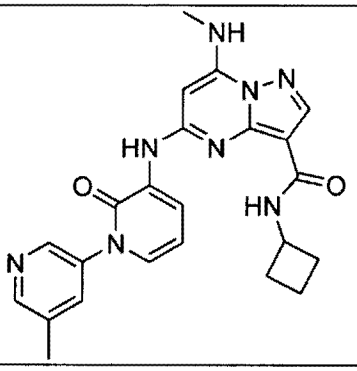
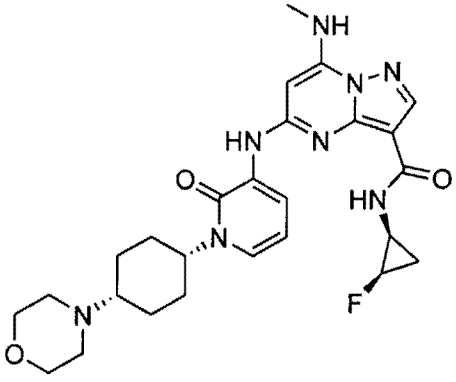
I-278	
I-279	
I-280	
I-281	
I-282	

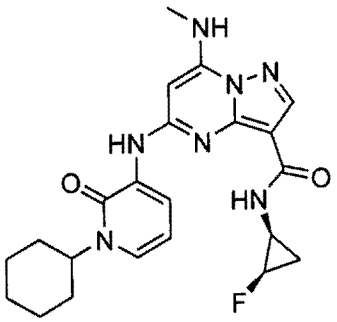
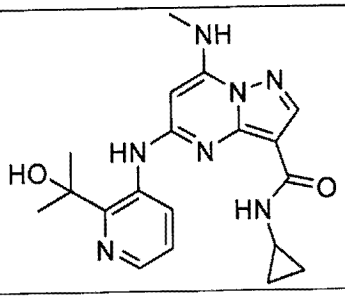
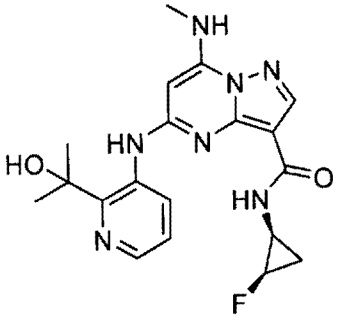
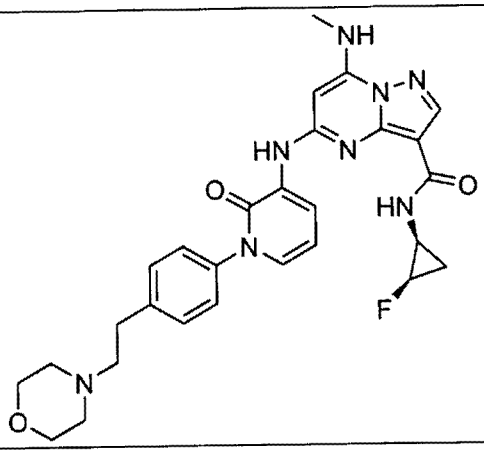
I-283	
I-284	
I-285	
I-286	
I-287	

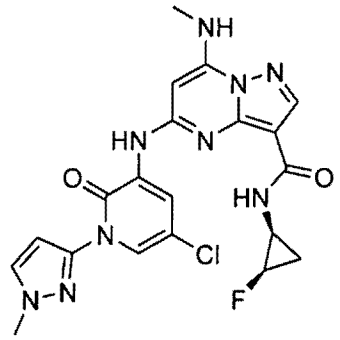
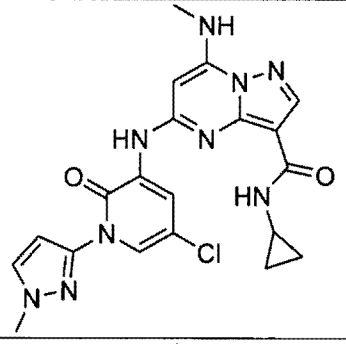
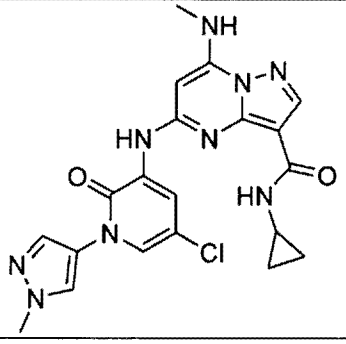
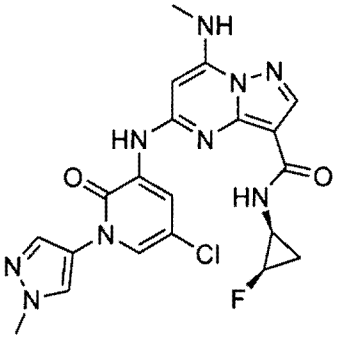
I-288	
I-289	
I-290	
I-291	

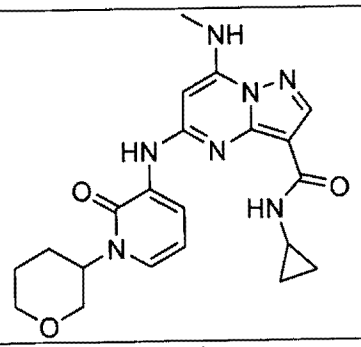
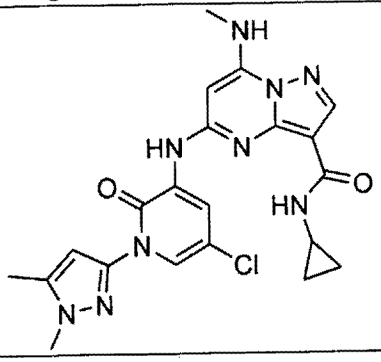
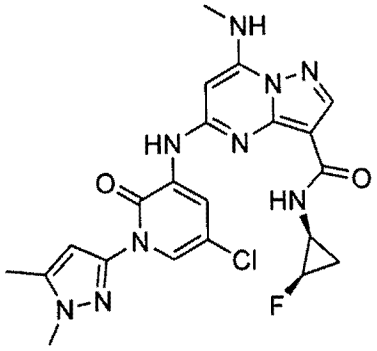
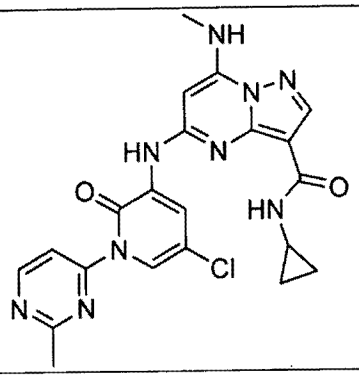
I-292	
I-293	
I-294	
I-295	

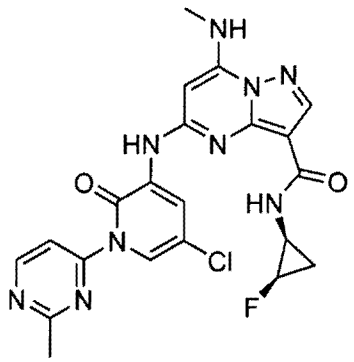
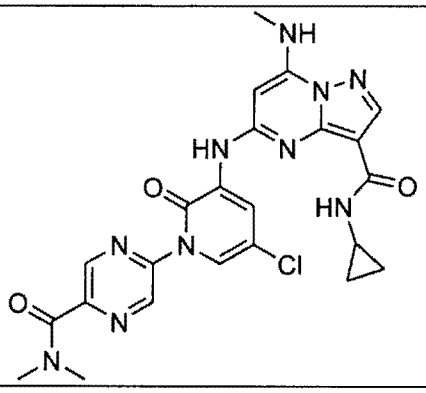
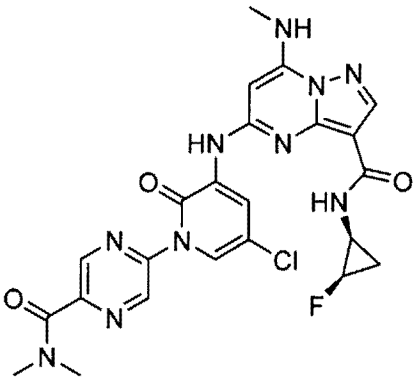
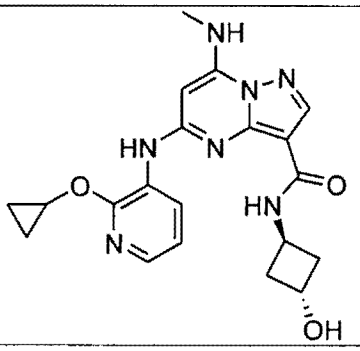
I-296	
I-297	
I-298	
I-299	
I-300	

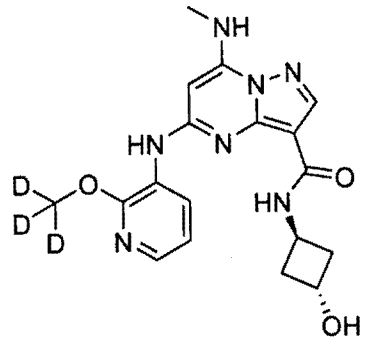
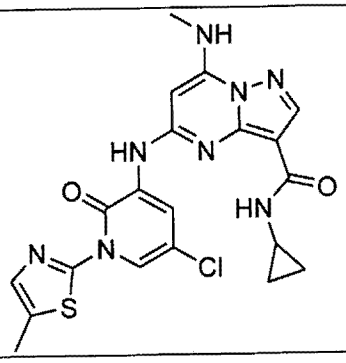
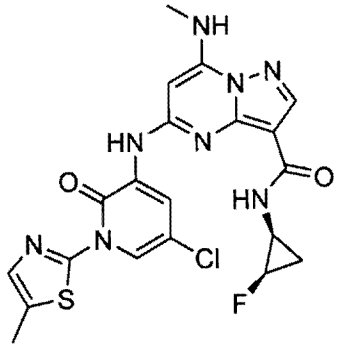
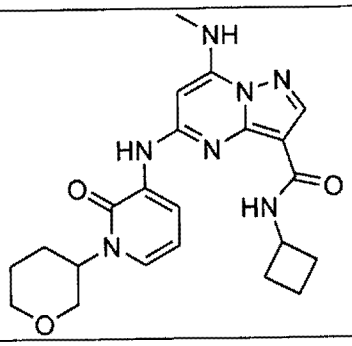
I-301	
I-302	
I-303	
I-304	

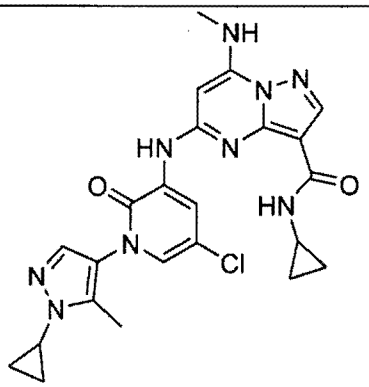
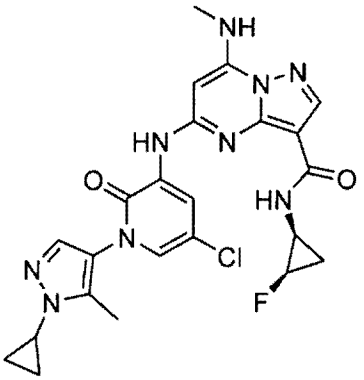
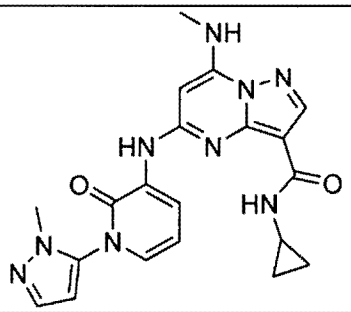
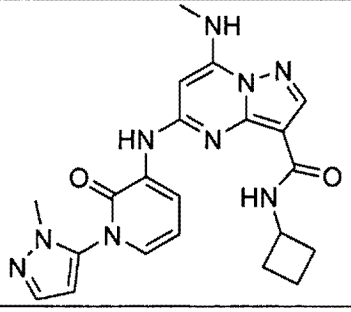
I-305	
I-306	
I-307	
I-308	

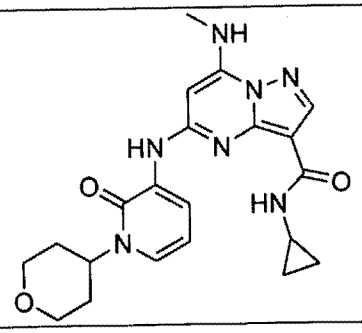
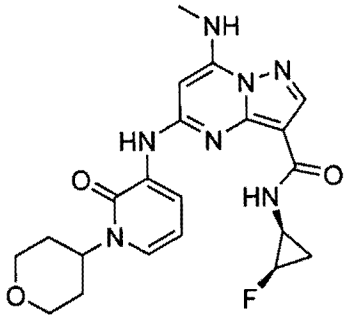
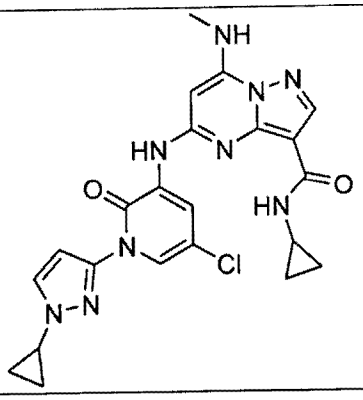
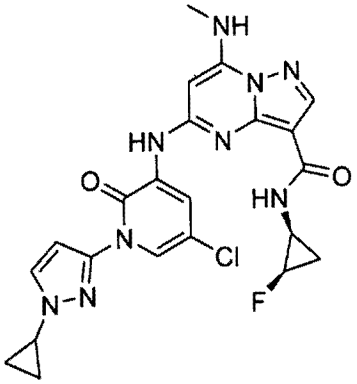
I-309	
I-310	
I-311	
I-312	

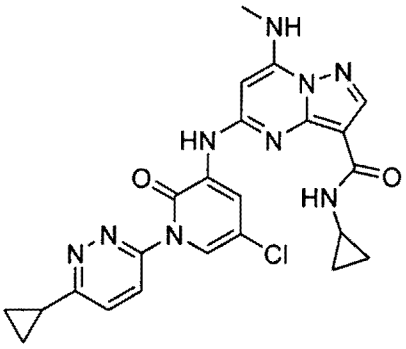
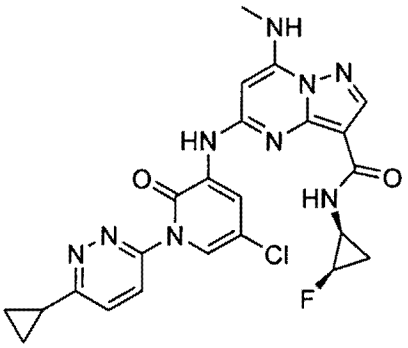
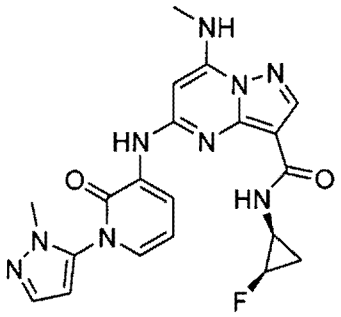
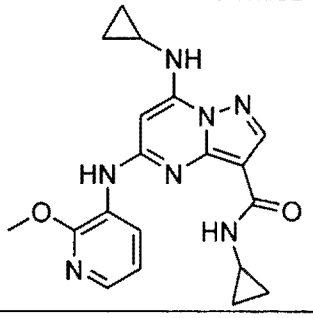
I-313	
I-314	
I-315	
I-316	

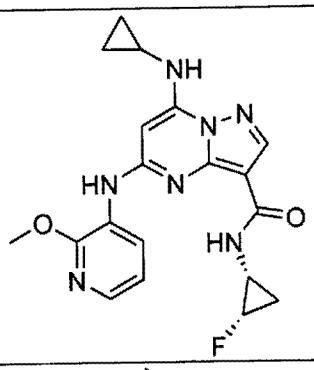
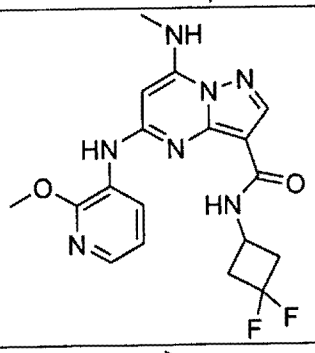
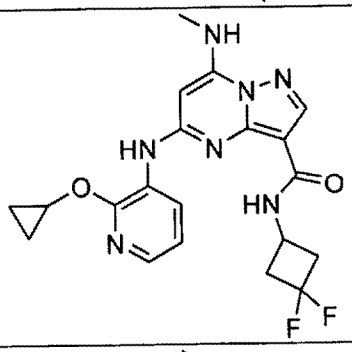
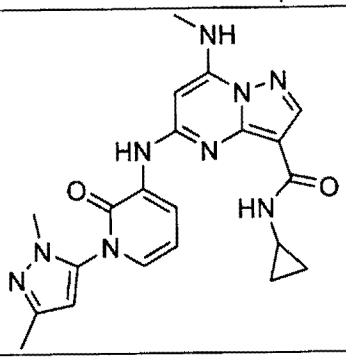
I-317	
I-318	
I-319	
I-320	

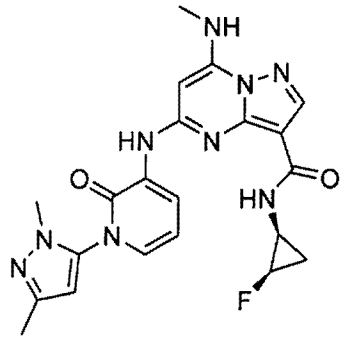
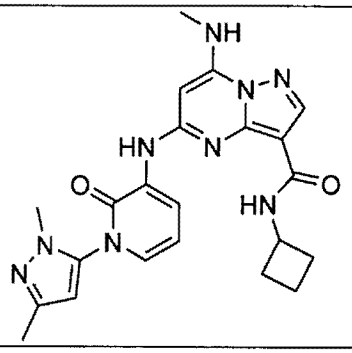
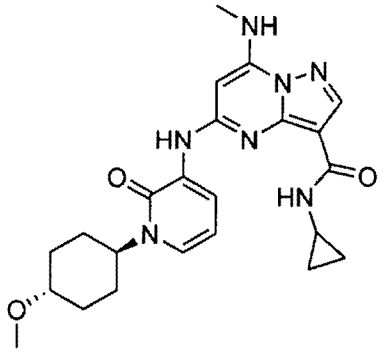
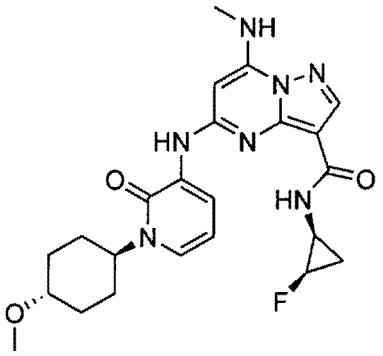
I-321	
I-322	
I-323	
I-324	

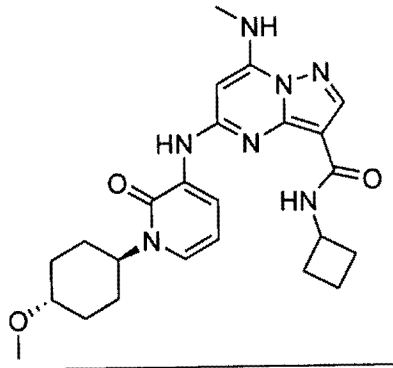
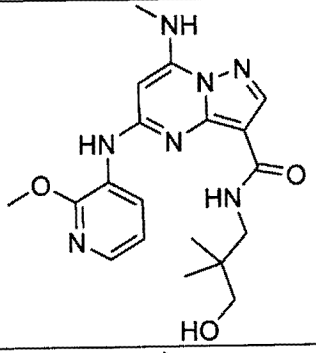
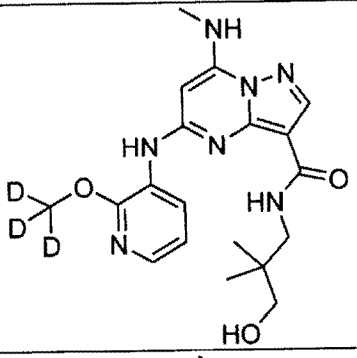
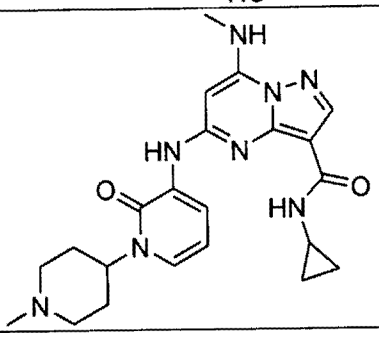
I-325	
I-326	
I-327	
I-328	

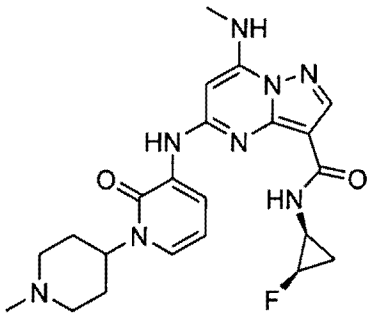
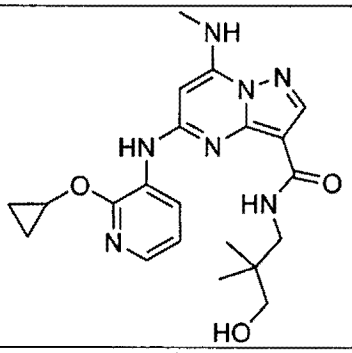
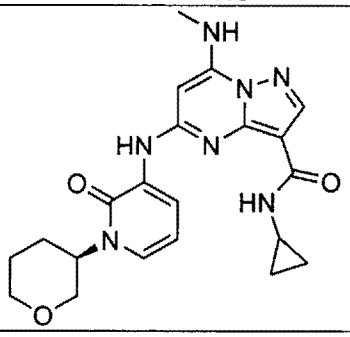
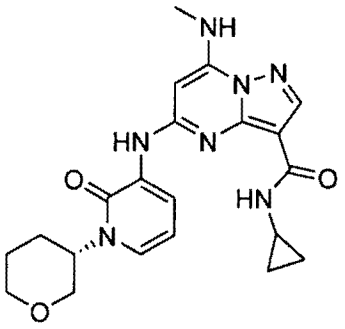
I-329	
I-330	
I-331	
I-332	

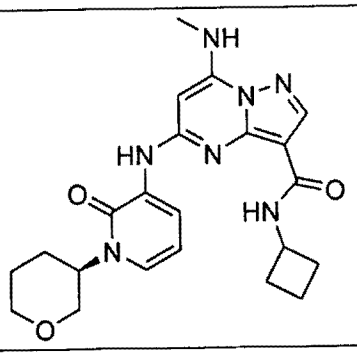
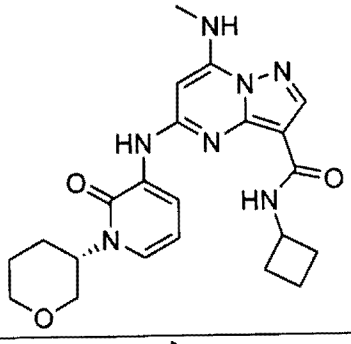
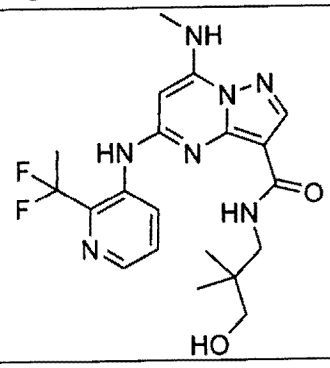
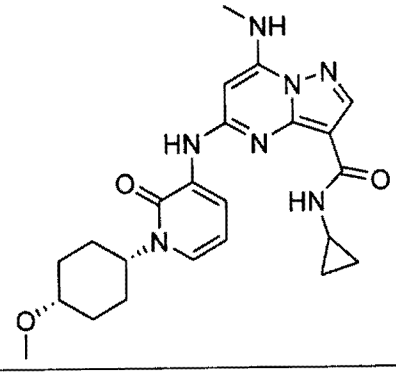
I-333	
I-334	
I-335	
I-336	

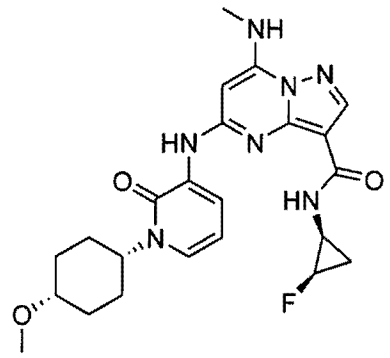
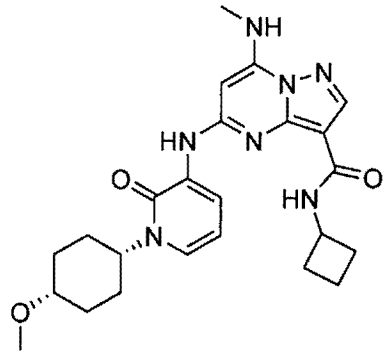
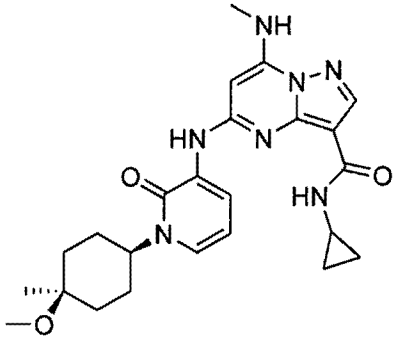
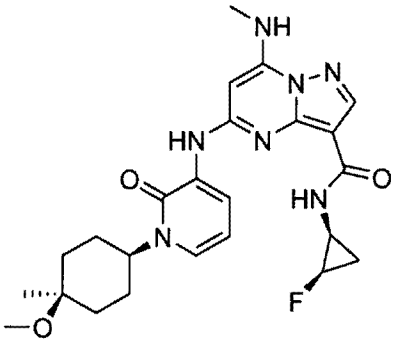
I-337	
I-338	
I-339	
I-340	

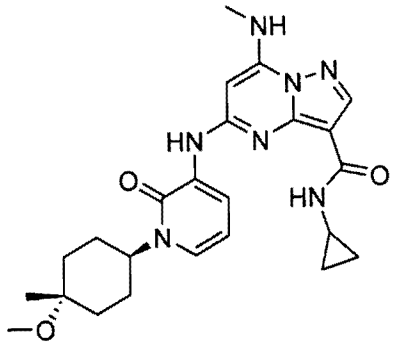
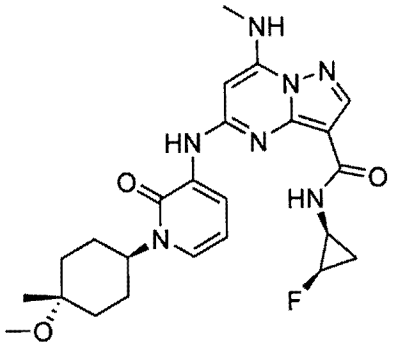
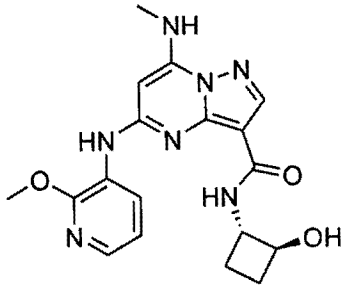
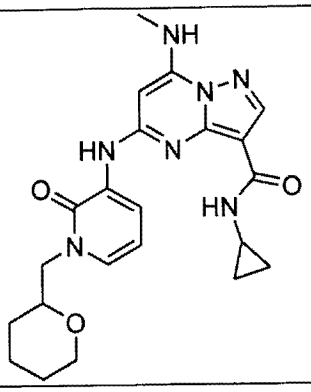
I-341	
I-342	
I-343	
I-344	

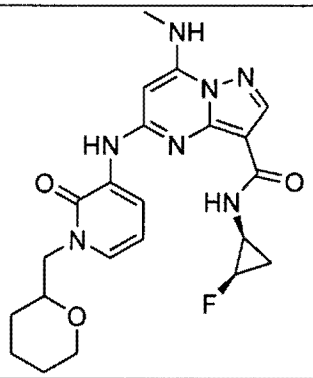
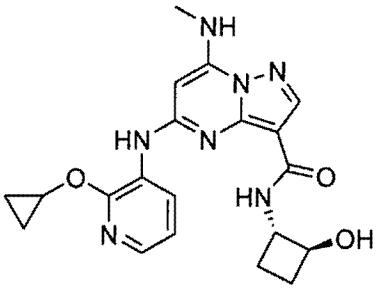
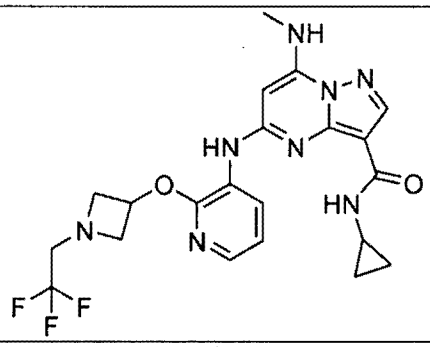
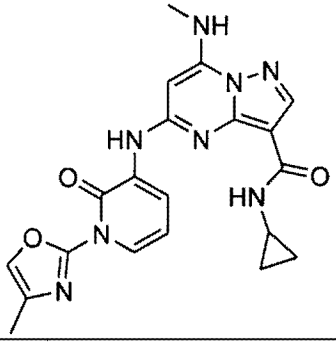
I-345	
I-346	
I-347	
I-348	

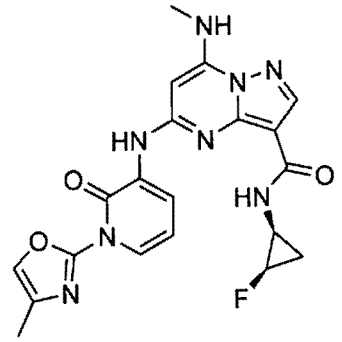
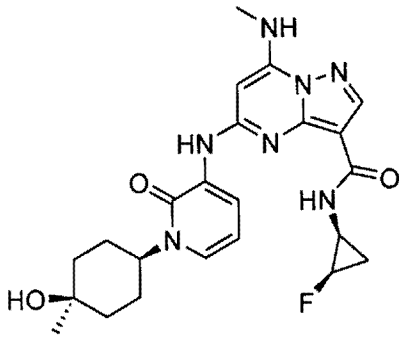
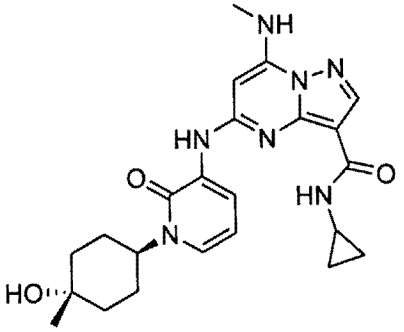
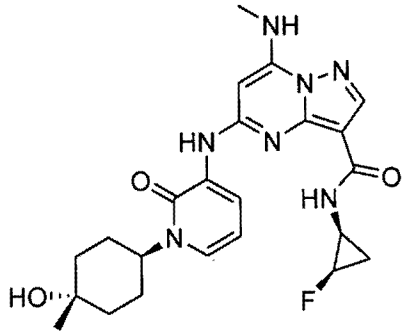
I-349	
I-350	
I-351	
I-352	

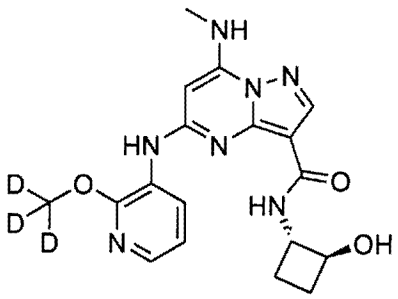
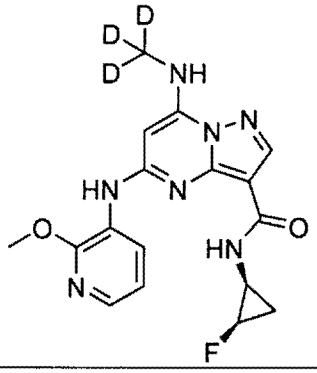
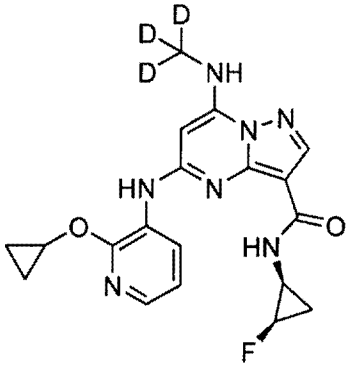
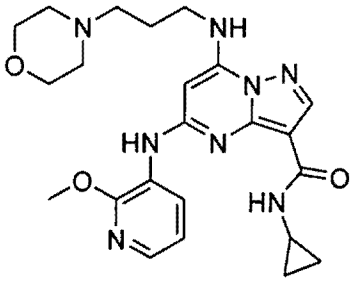
I-353	
I-354	
I-355	
I-356	

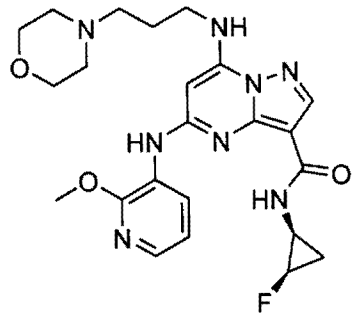
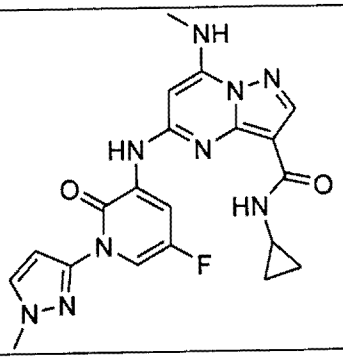
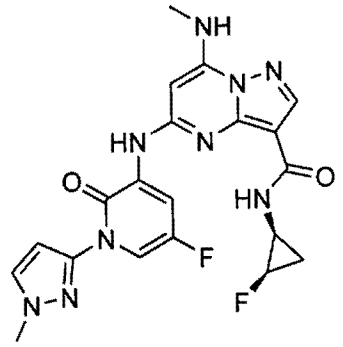
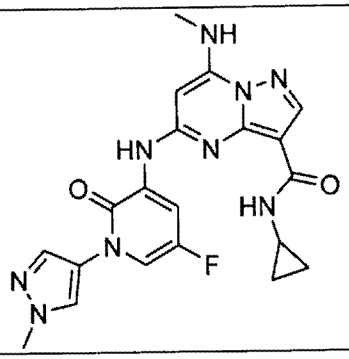
I-357	
I-358	
I-359	
I-360	

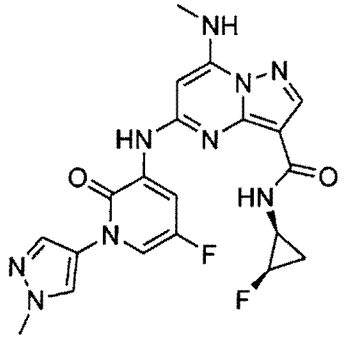
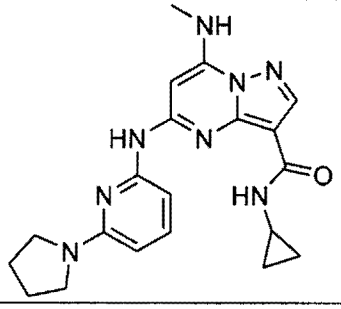
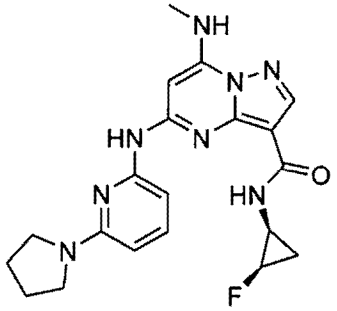
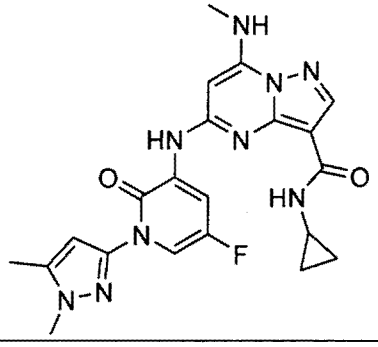
I-361	
I-362	
I-363	
I-364	

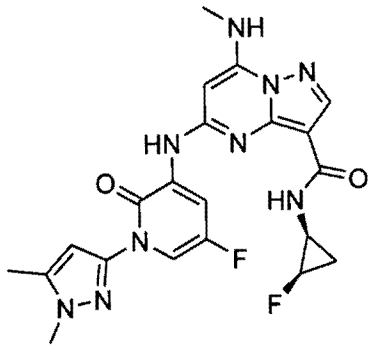
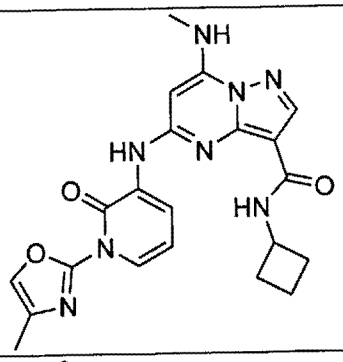
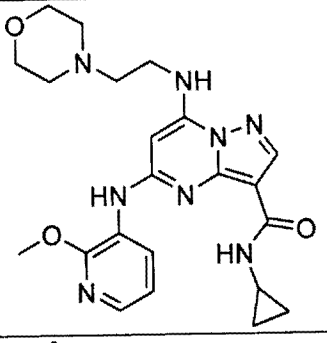
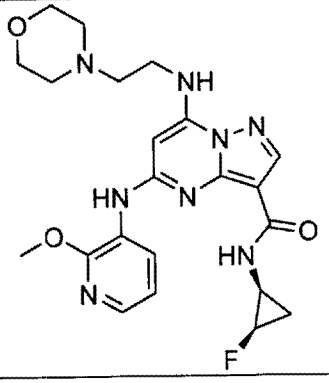
I-365	
I-366	
I-367	
I-368	

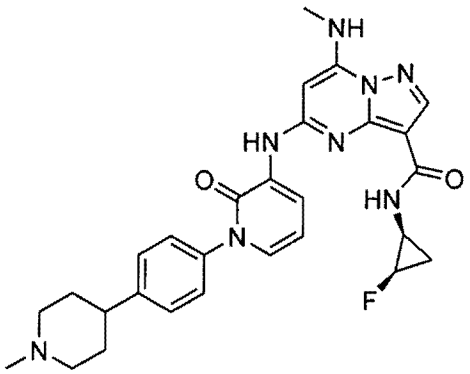
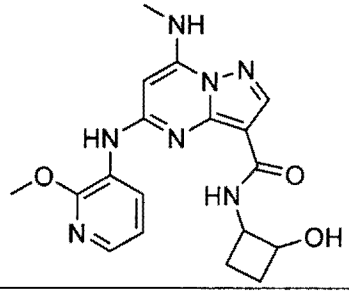
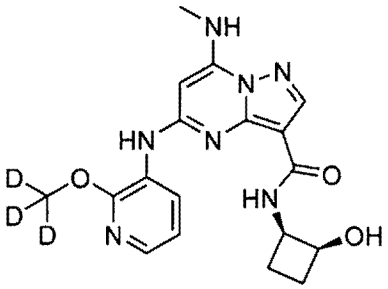
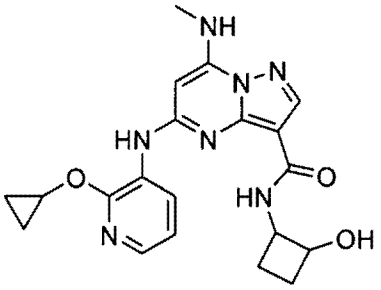
I-369	
I-370	
I-371	
I-372	

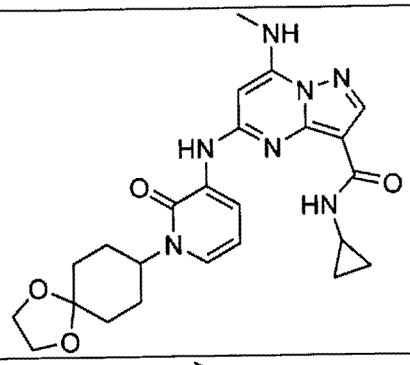
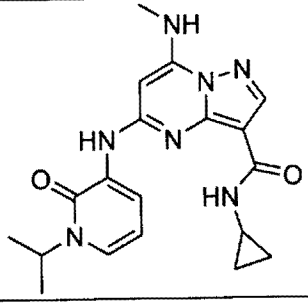
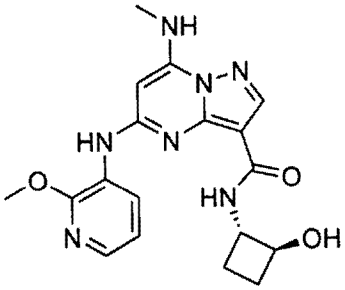
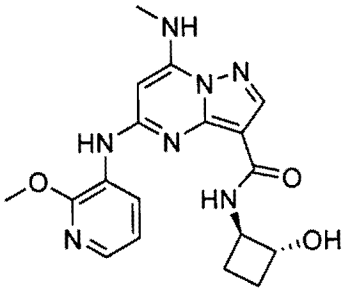
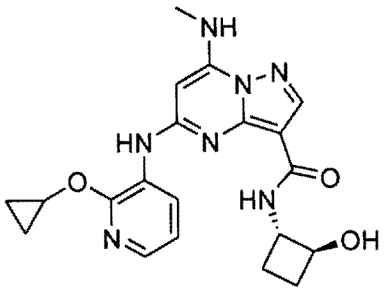
I-373	
I-374	
I-375	
I-376	

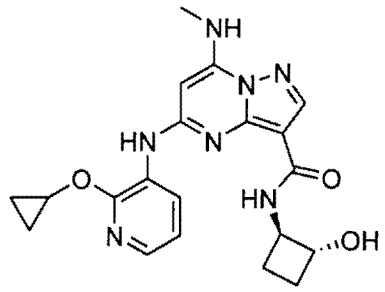
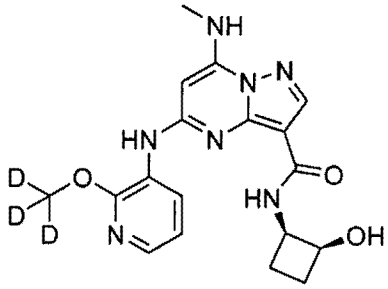
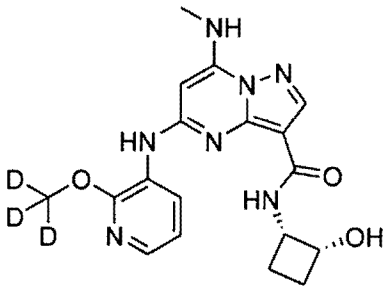
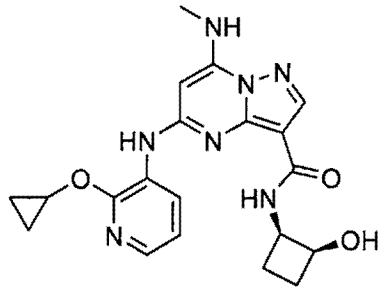
I-377	
I-378	
I-379	
I-380	

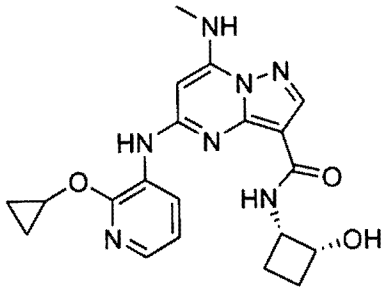
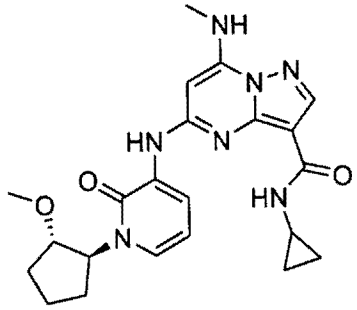
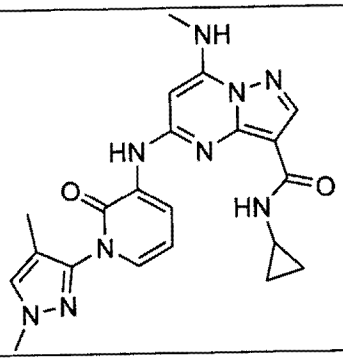
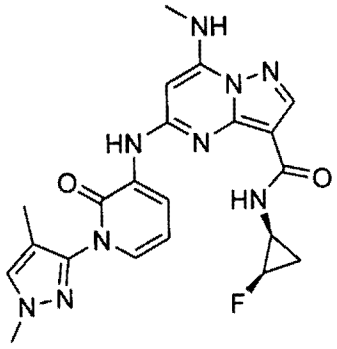
I-381	
I-382	
I-383	
I-384	

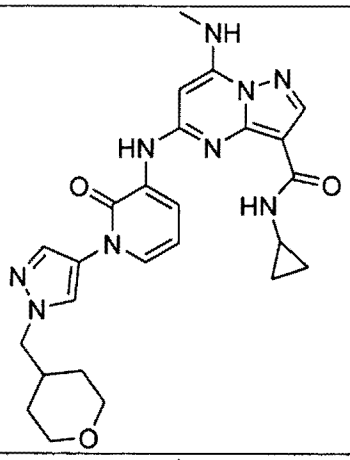
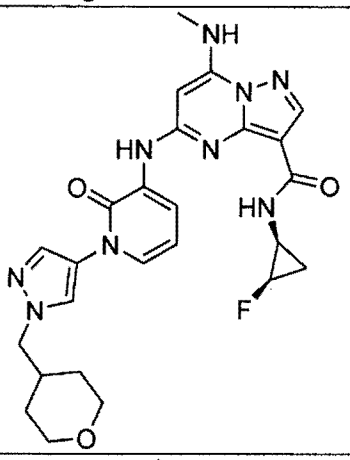
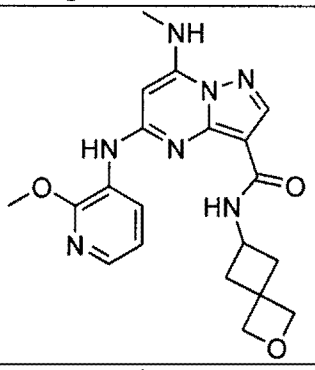
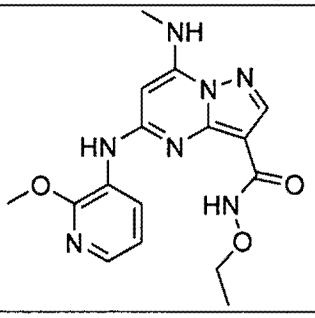
I-385	
I-386	
I-387	
I-388	

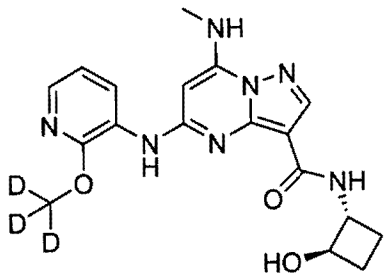
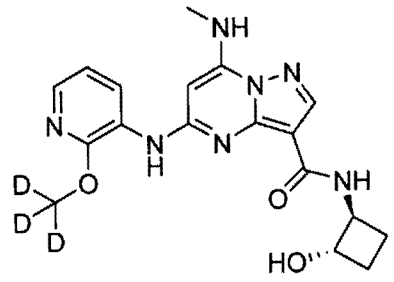
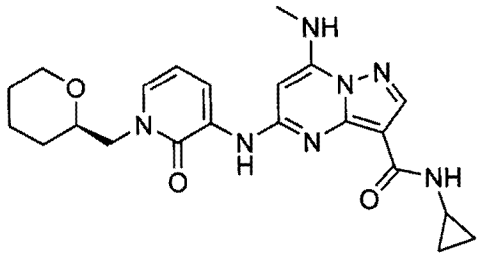
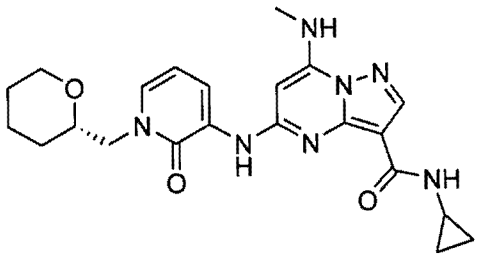
I-389	
I-390	
I-391	
I-392	

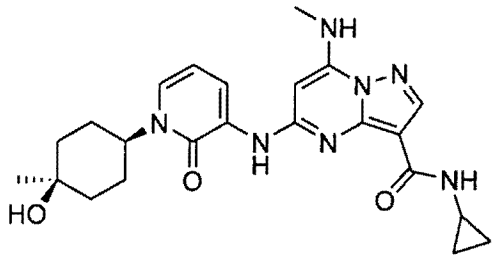
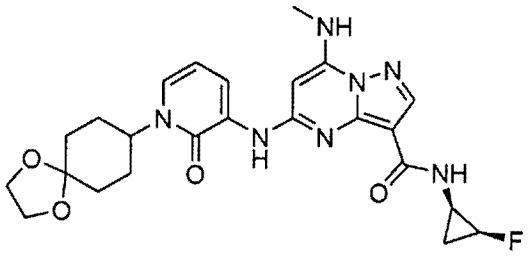
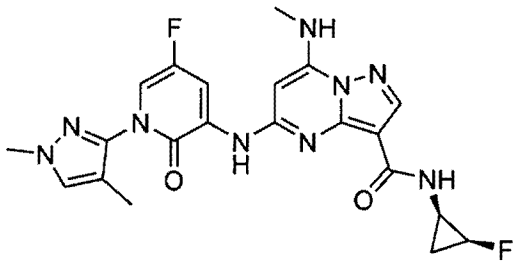
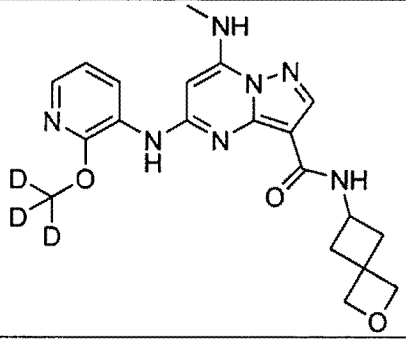
I-393	
I-394	
I-395	
I-396	
I-397	

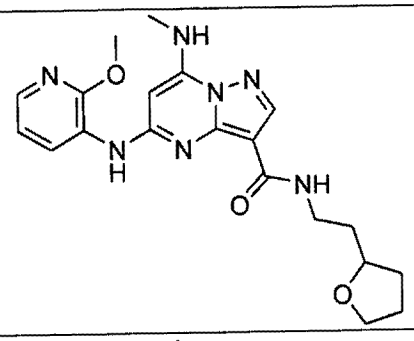
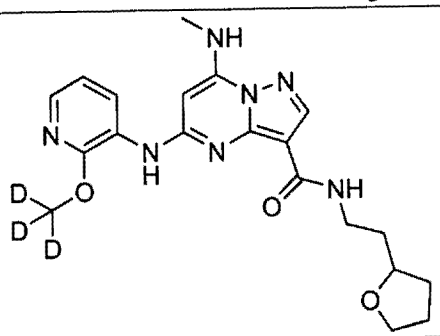
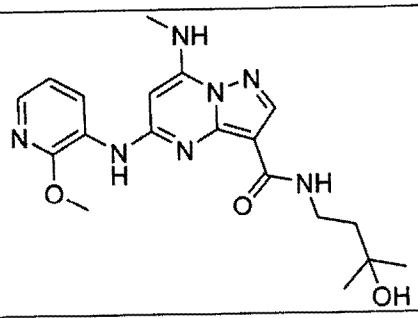
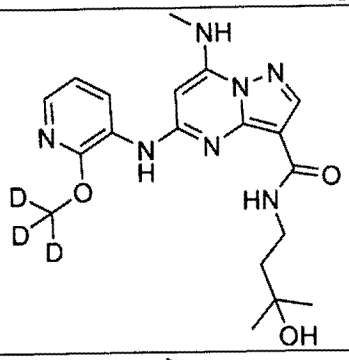
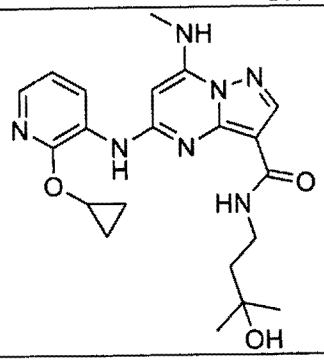
I-398	
I-399	
I-400	
I-401	

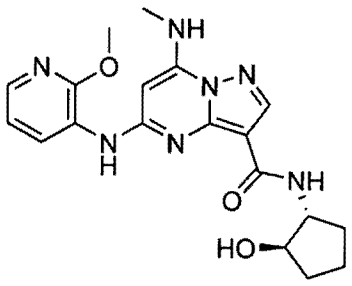
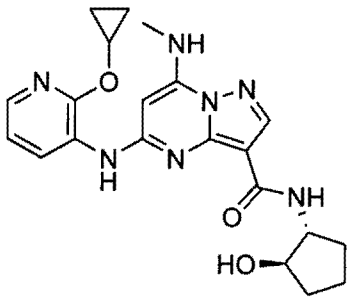
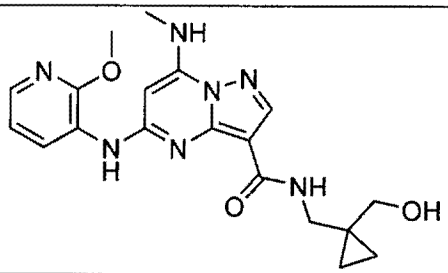
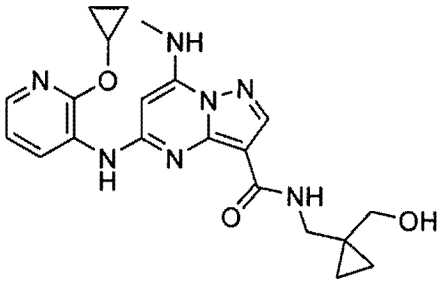
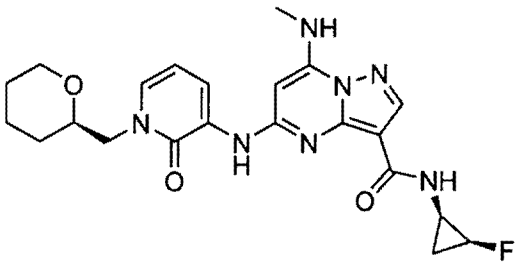
I-402	
I-403	
I-404	
I-405	

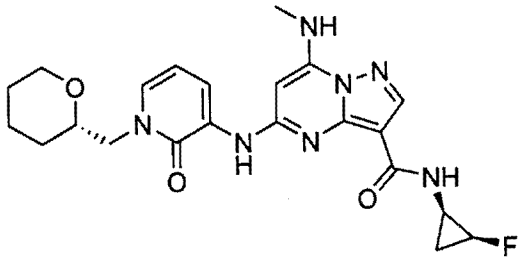
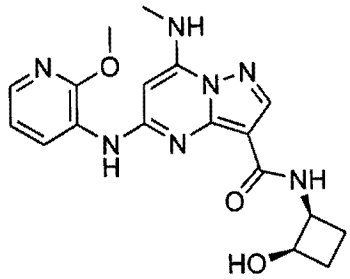
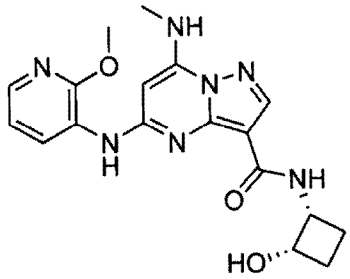
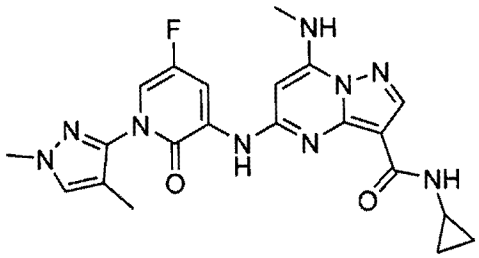
I-406	
I-407	
I-408	
I-409	

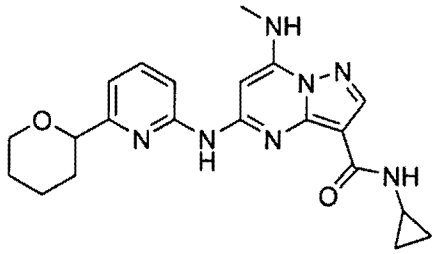
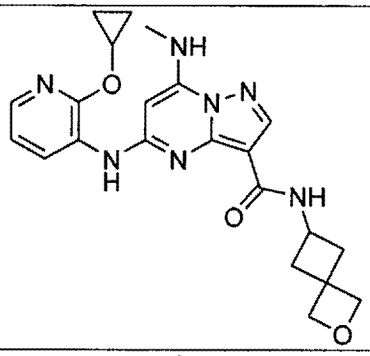
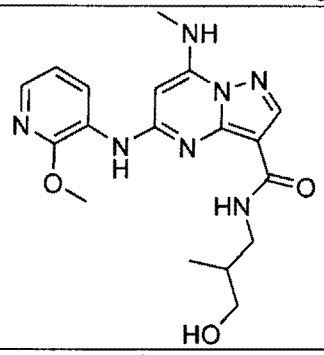
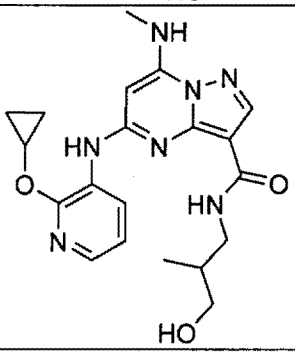
I-410	
I-411	
I-412	
I-413	

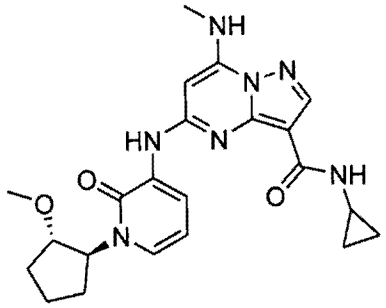
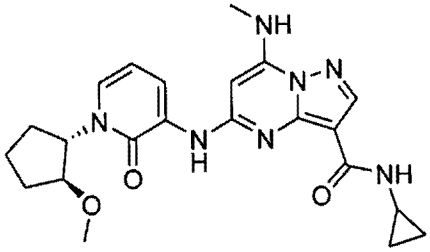
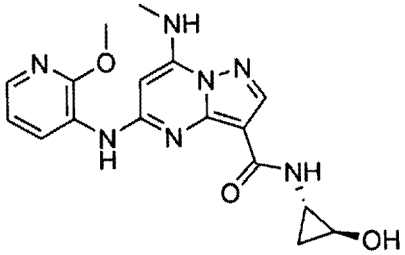
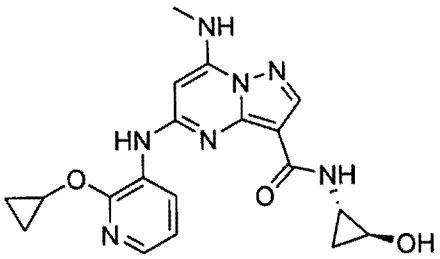
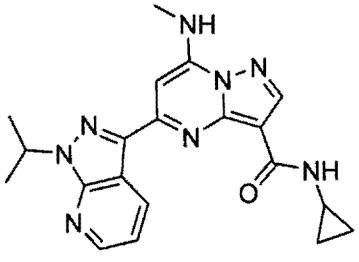
I-414	
I-415	
I-416	
I-417	

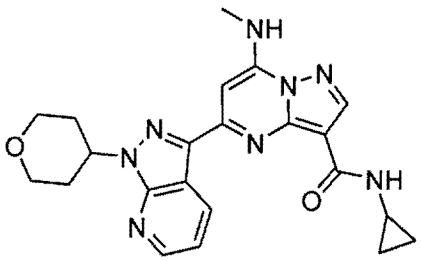
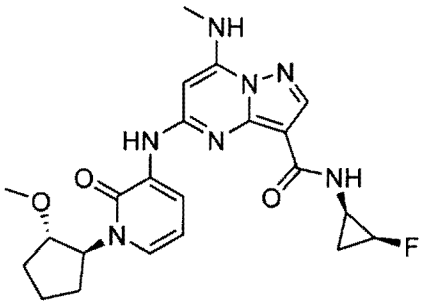
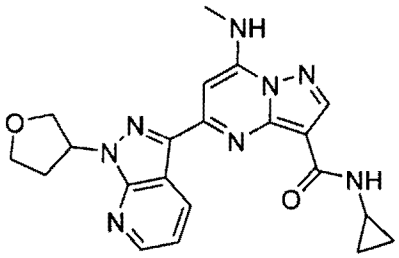
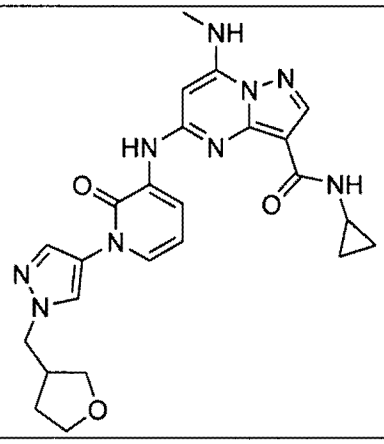
I-418	
I-419	
I-420	
I-421	
I-422	

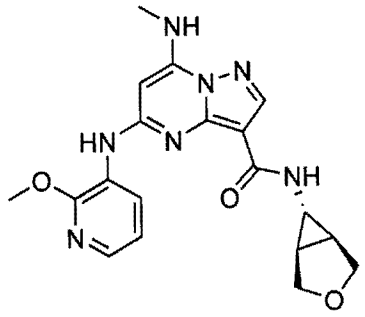
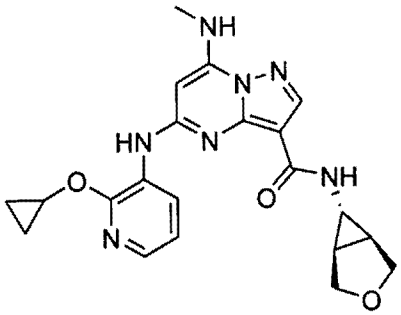
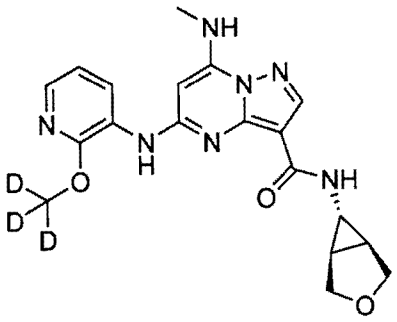
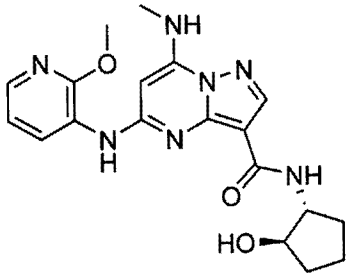
I-423	
I-424	
I-425	
I-426	
I-427	

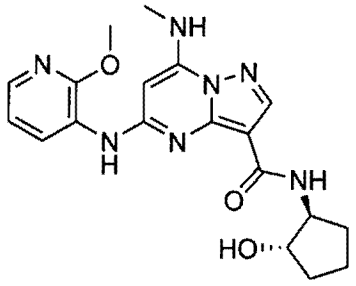
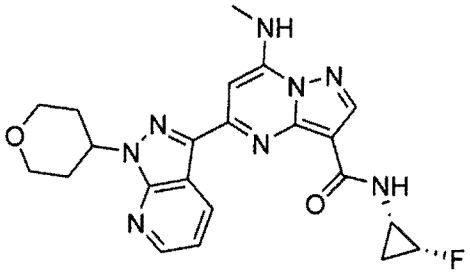
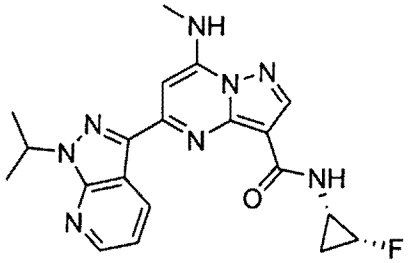
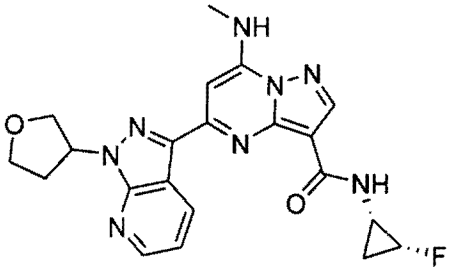
I-428	
I-429	
I-430	
I-431	

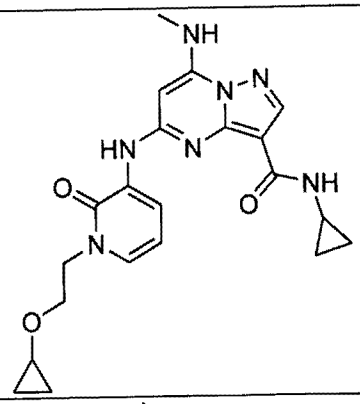
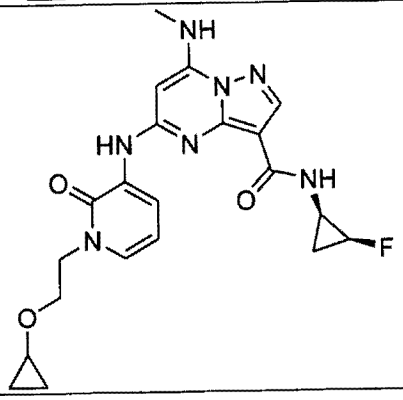
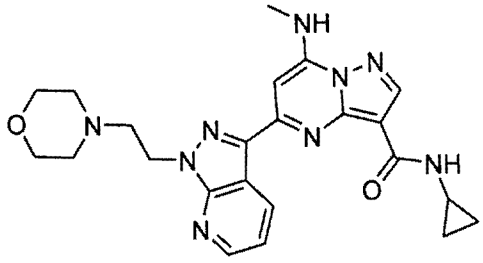
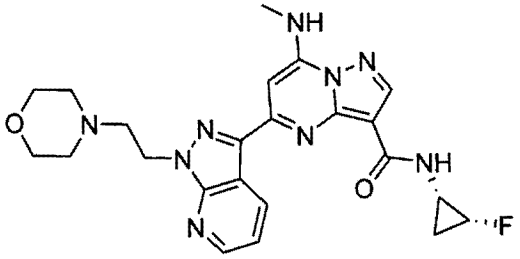
I-432	
I-433	
I-434	
I-435	

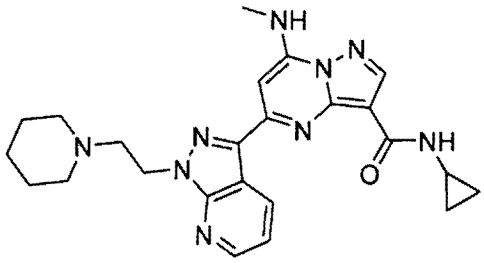
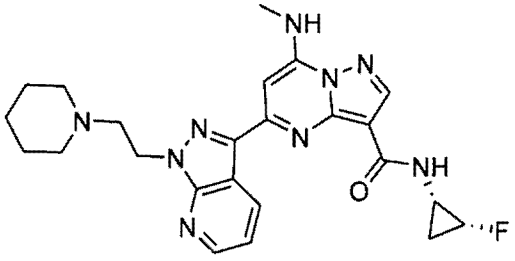
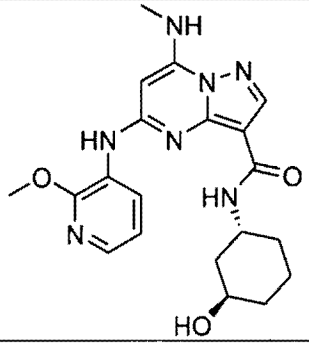
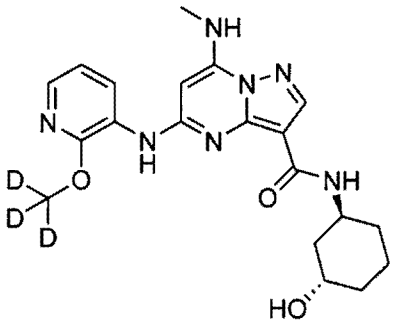
I-436	
I-437	
I-438	
I-439	
I-440	

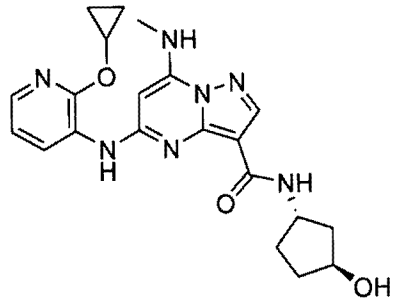
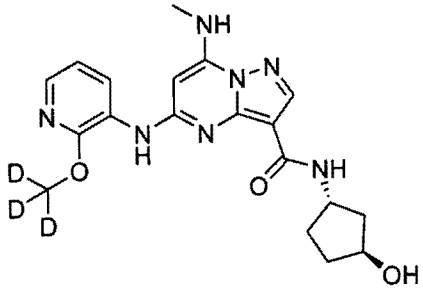
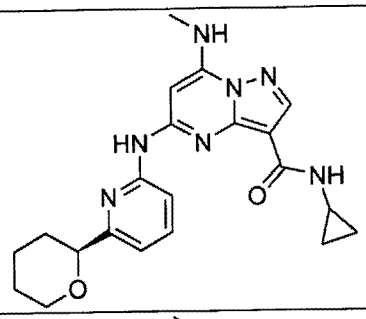
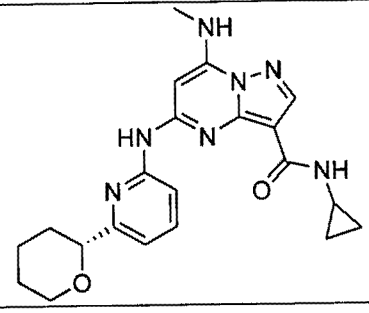
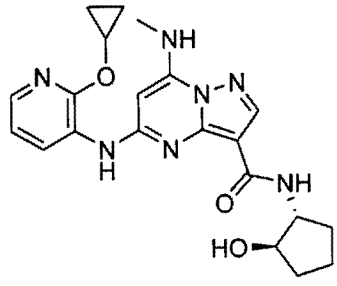
I-441	
I-442	
I-443	
I-444	

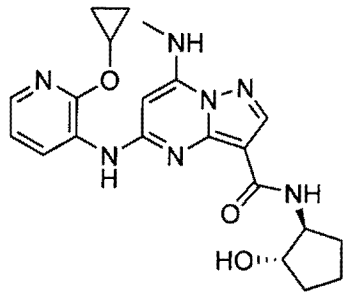
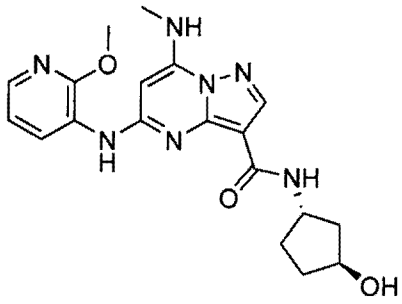
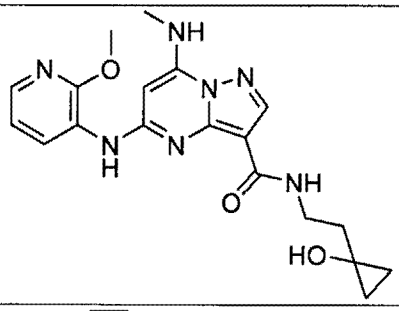
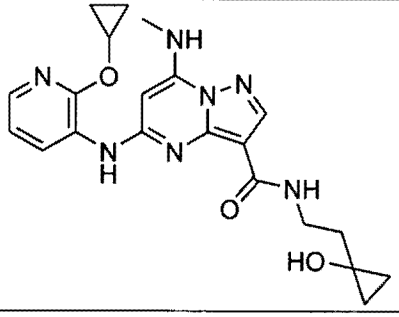
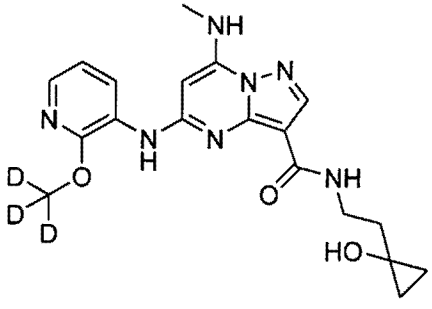
I-445	
I-446	
I-447	
I-448	

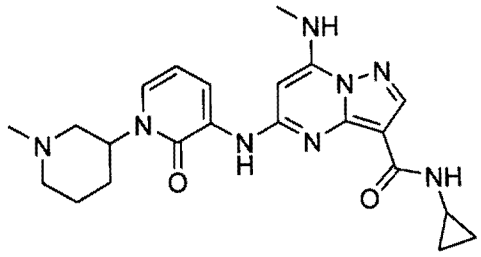
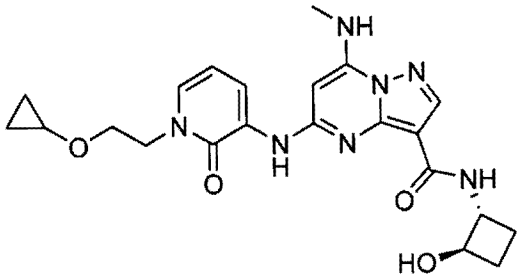
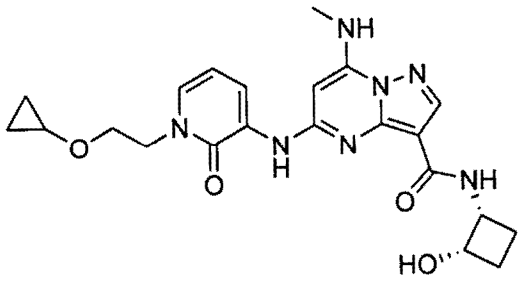
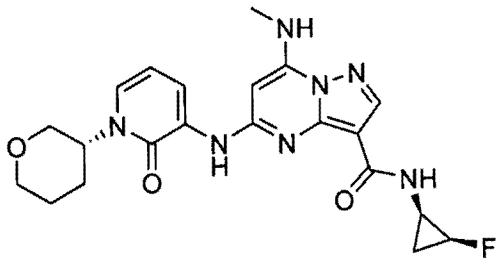
I-449	
I-450	
I-451	
I-452	

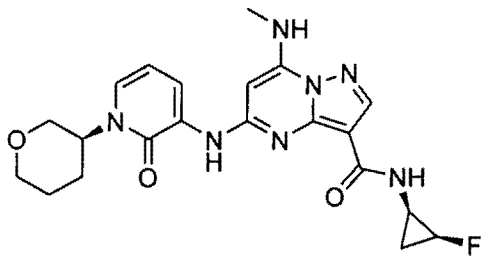
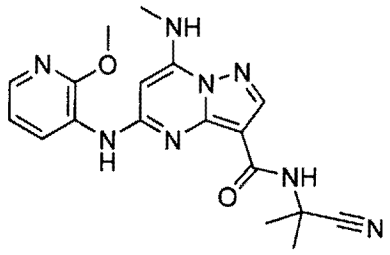
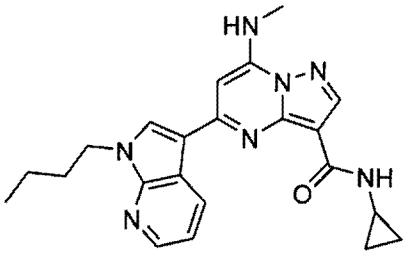
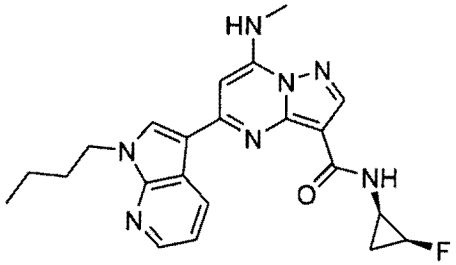
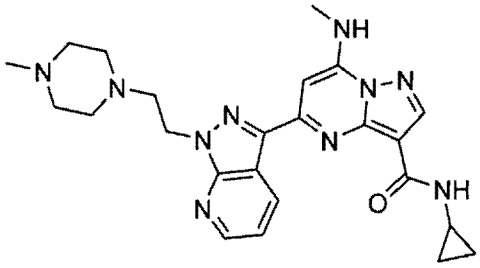
I-453	
I-454	
I-455	
I-456	

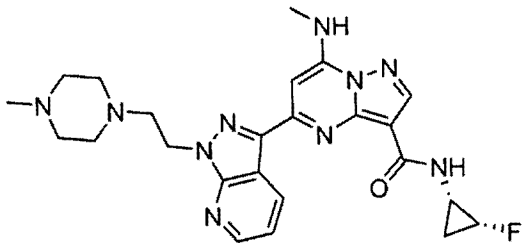
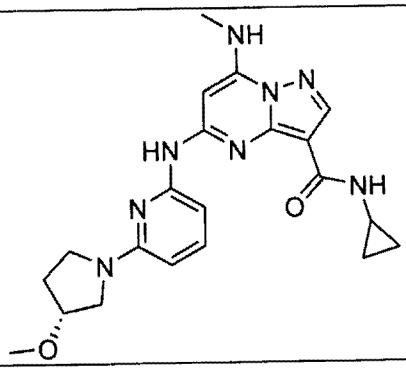
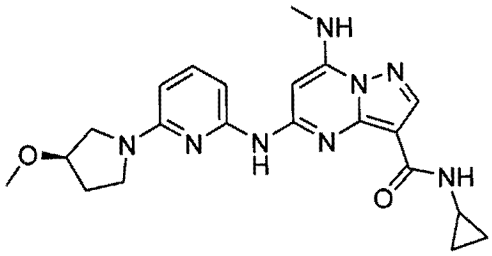
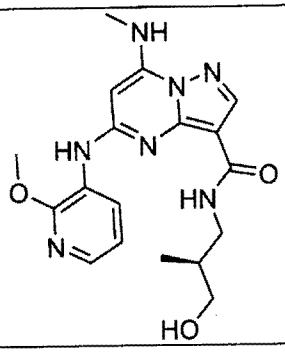
I-457	
I-458	
I-459	
I-460	

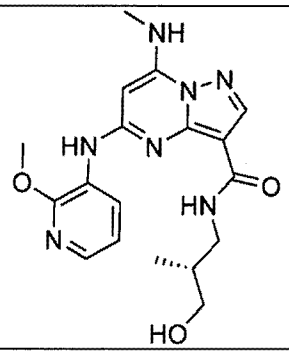
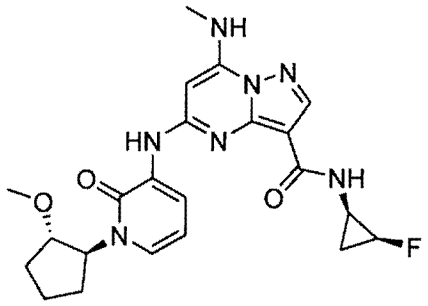
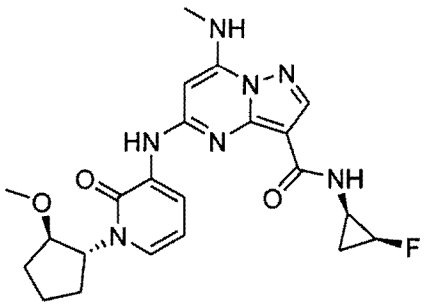
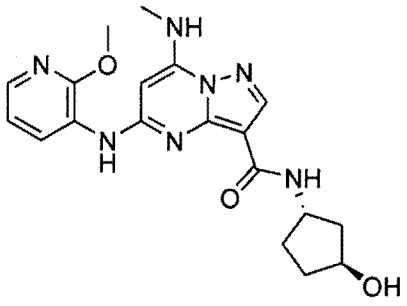
I-461	
I-462	
I-463	
I-464	
I-465	

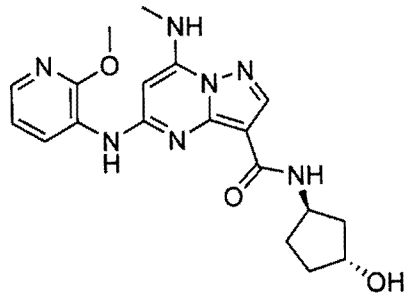
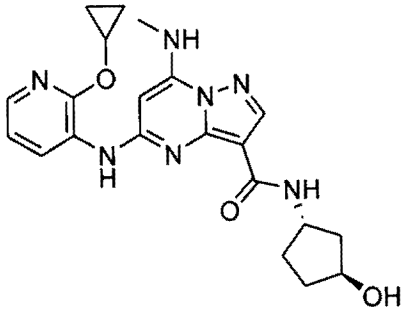
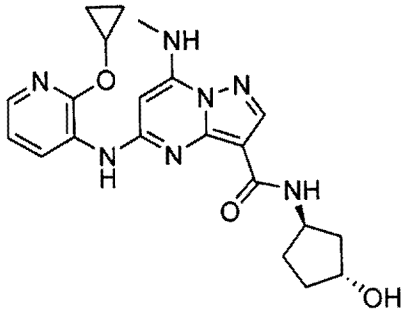
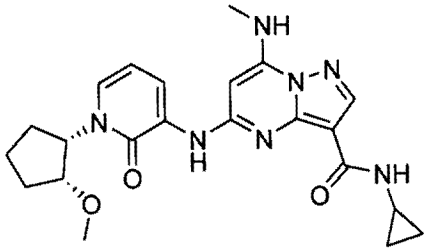
I-466	
I-467	
I-468	
I-469	
I-470	

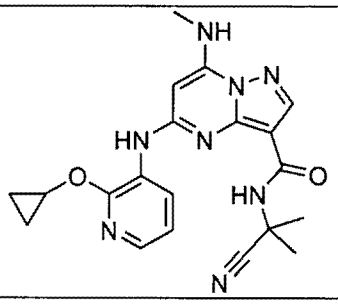
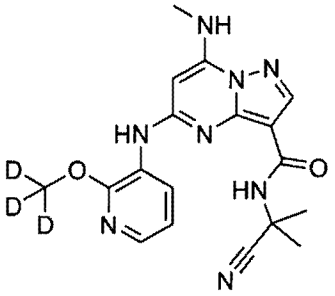
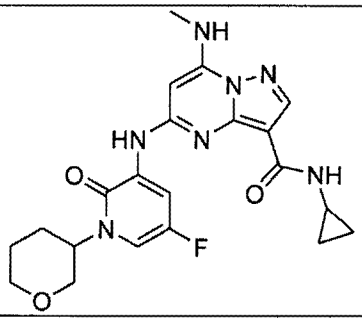
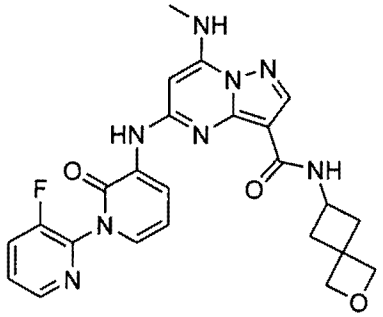
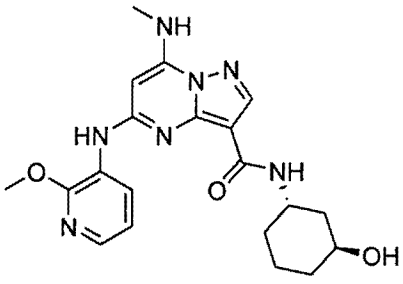
I-471	
I-472	
I-473	
I-474	

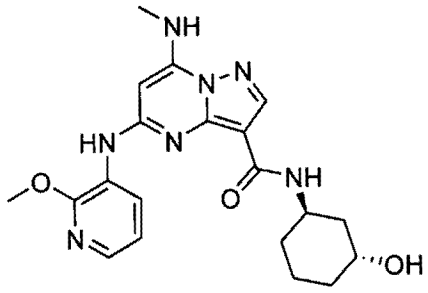
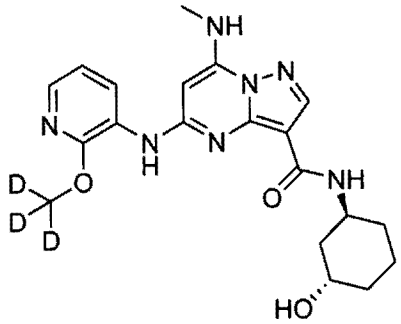
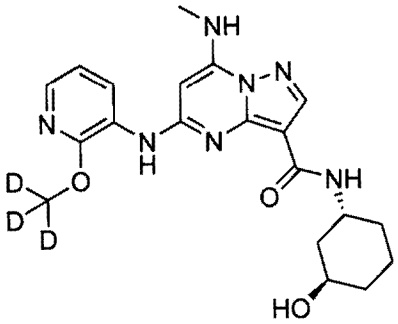
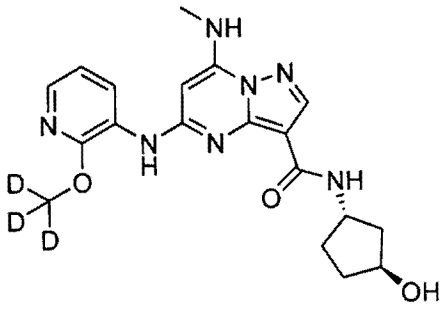
I-475	
I-476	
I-477	
I-478	
I-479	

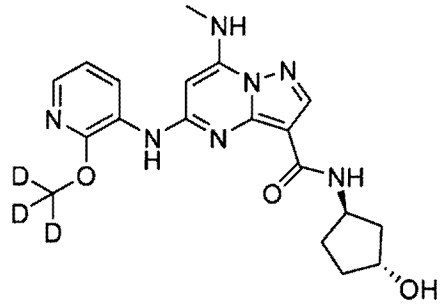
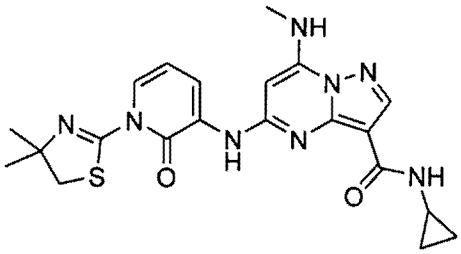
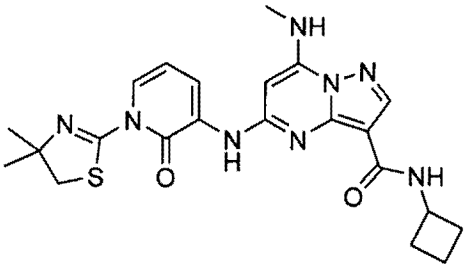
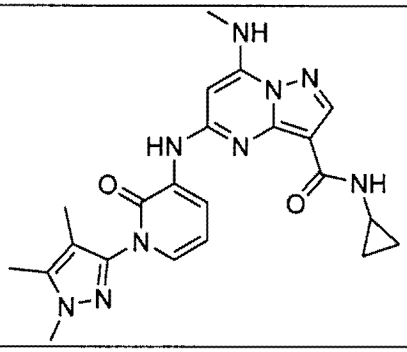
I-480	
I-481	
I-482	
I-483	

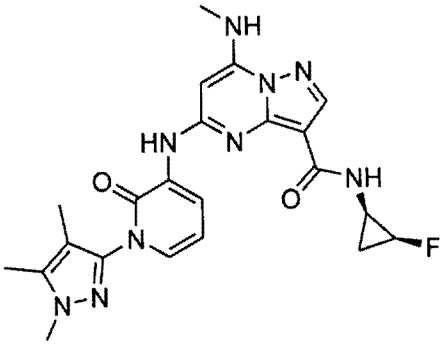
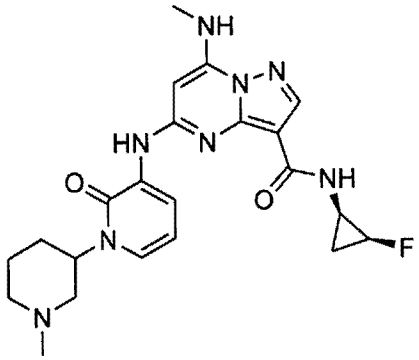
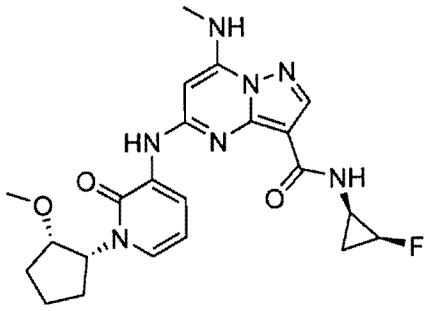
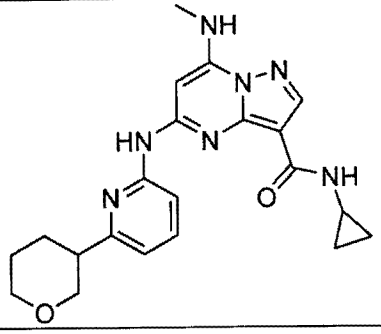
I-484	
I-485	
I-486	
I-487	

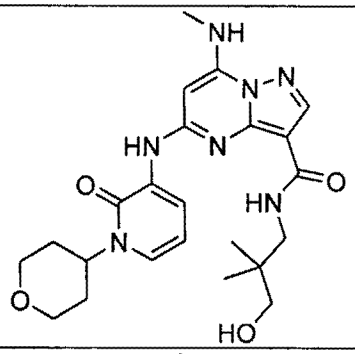
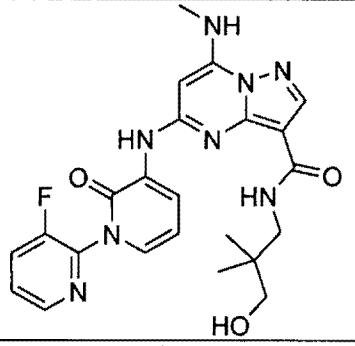
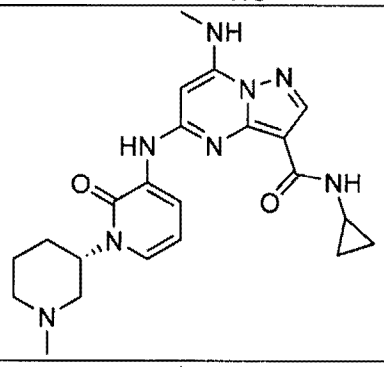
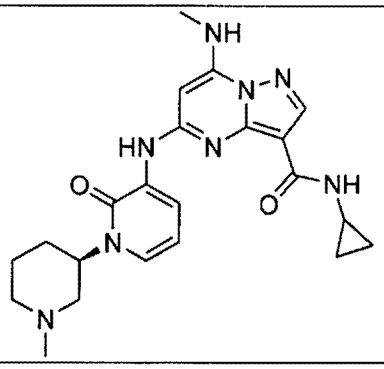
I-488	
I-489	
I-490	
I-491	

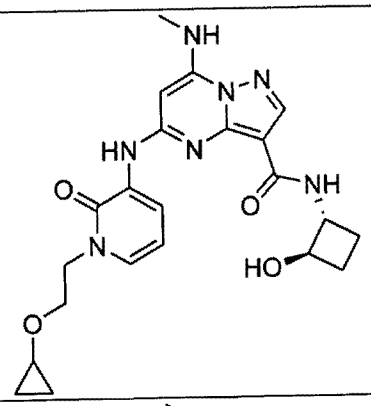
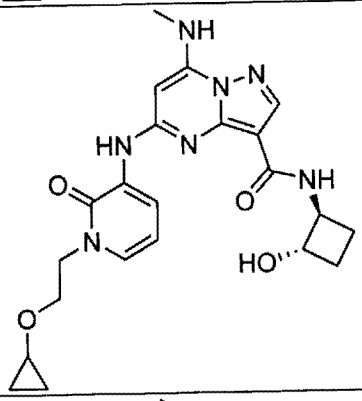
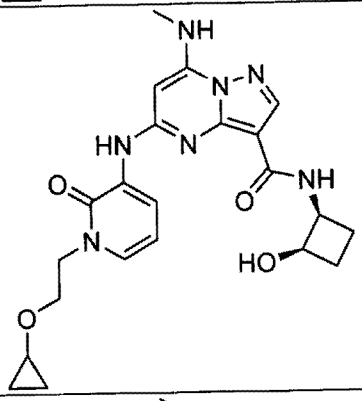
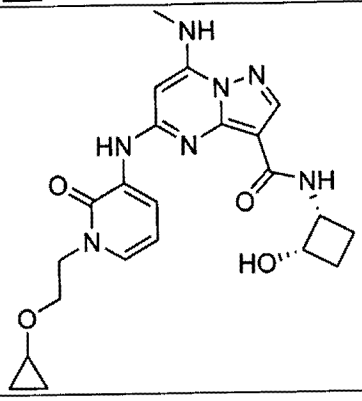
I-492	
I-493	
I-494	
I-495	
I-496	

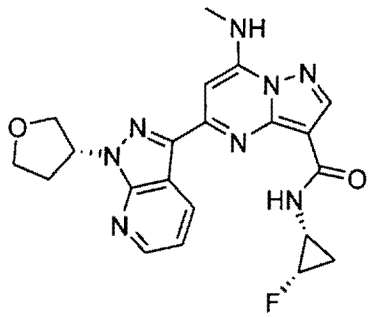
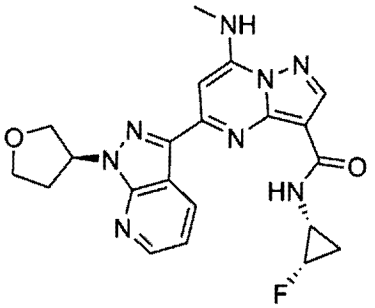
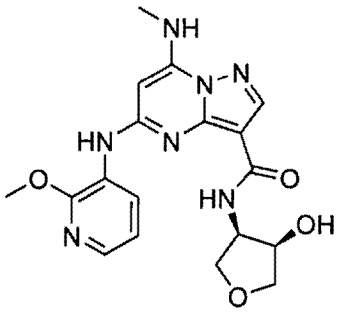
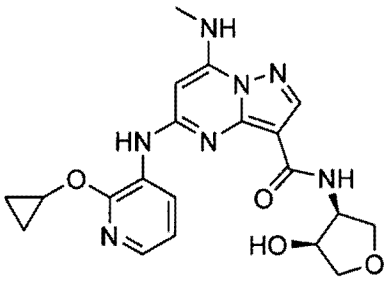
I-497	
I-498	
I-499	
I-500	

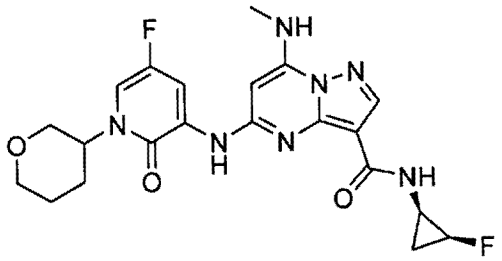
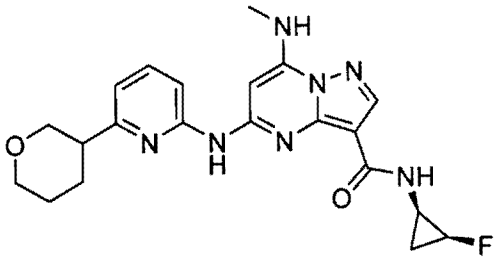
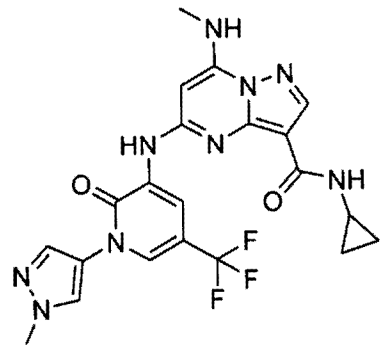
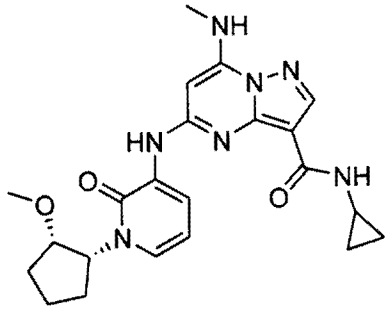
I-501	
I-502	
I-503	
I-504	

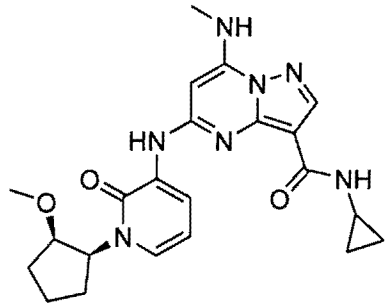
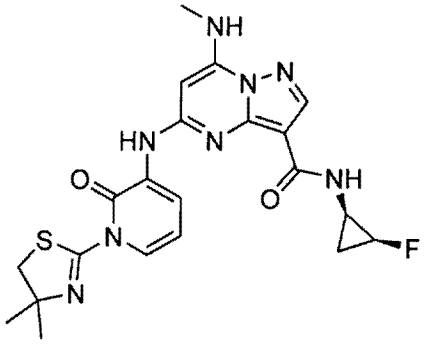
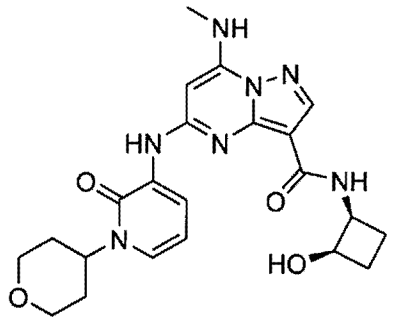
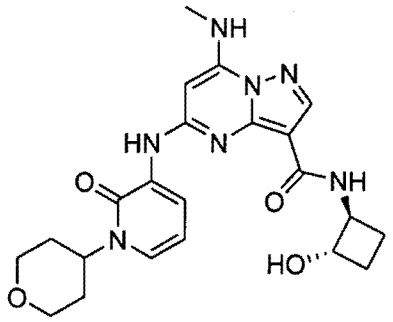
I-505	
I-506	
I-507	
I-508	

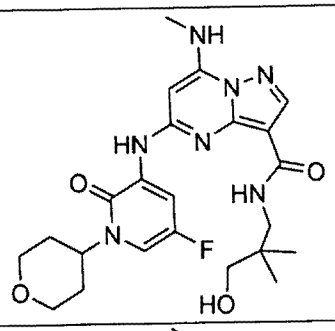
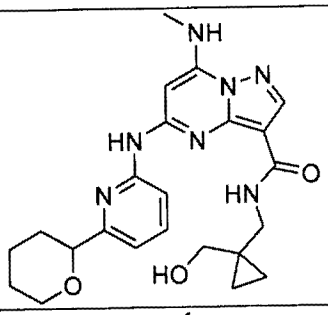
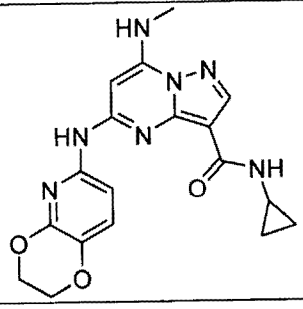
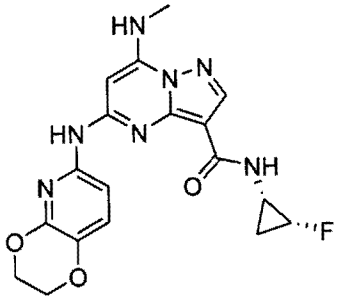
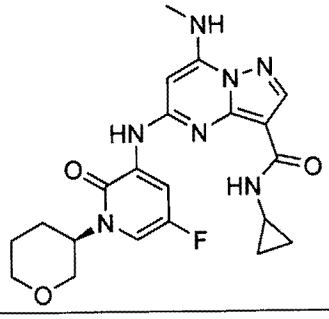
I-509	
I-510	
I-511	
I-512	

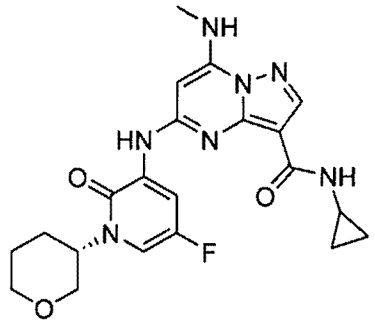
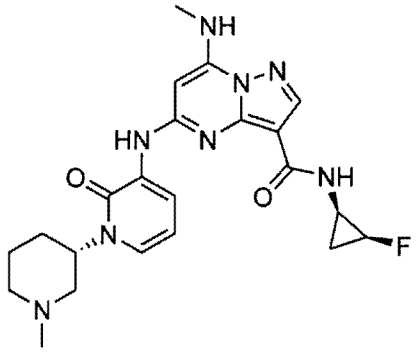
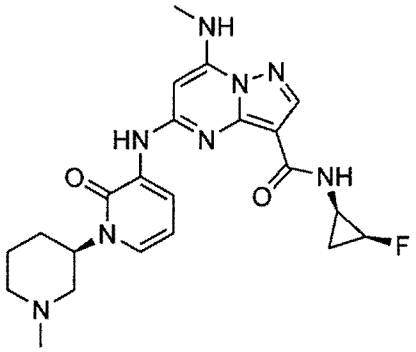
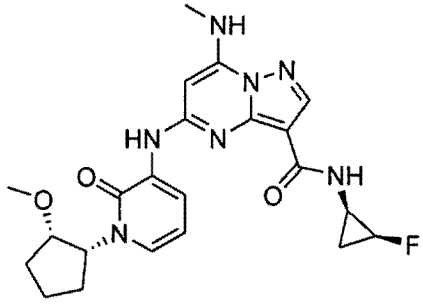
I-513	
I-514	
I-515	
I-516	

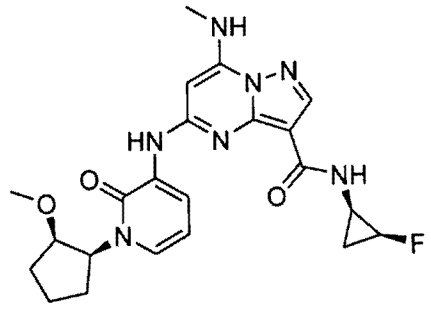
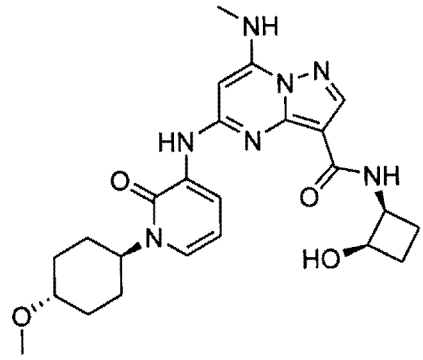
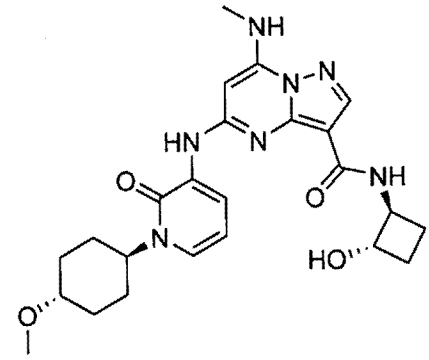
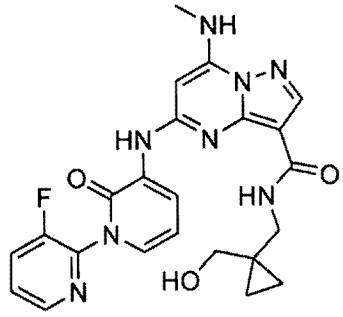
I-517	
I-518	
I-519	
I-520	

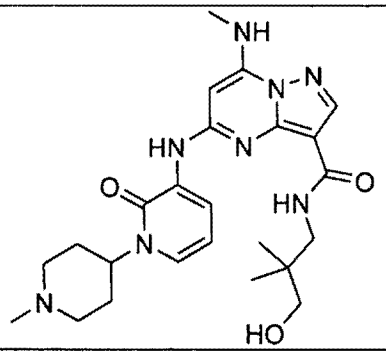
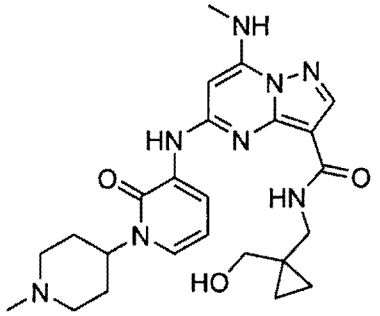
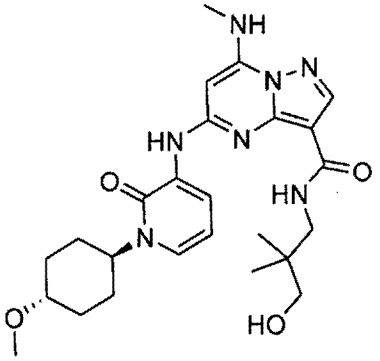
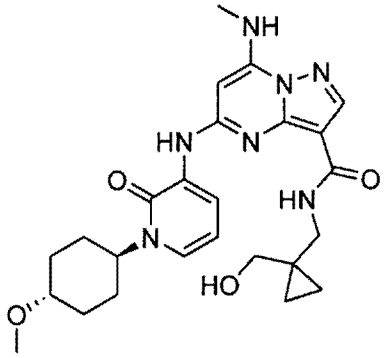
I-521	
I-522	
I-523	
I-524	

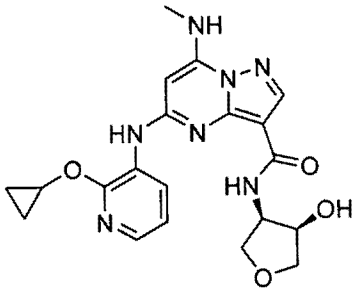
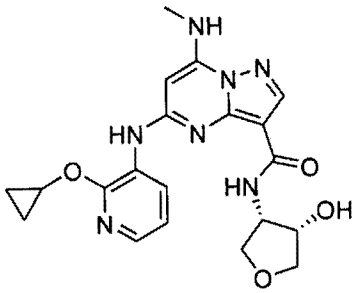
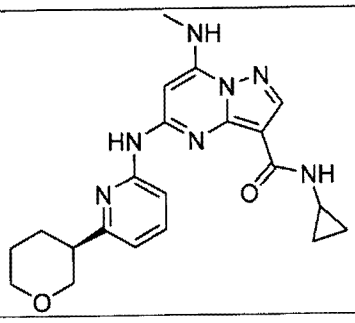
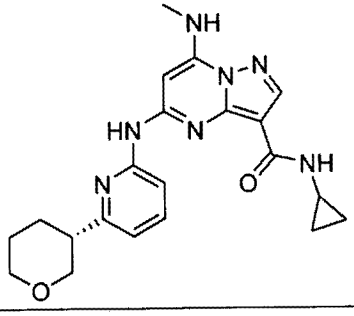
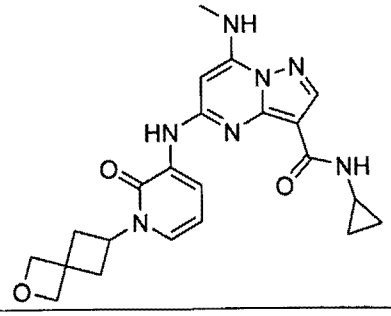
I-525	
I-526	
I-527	
I-528	

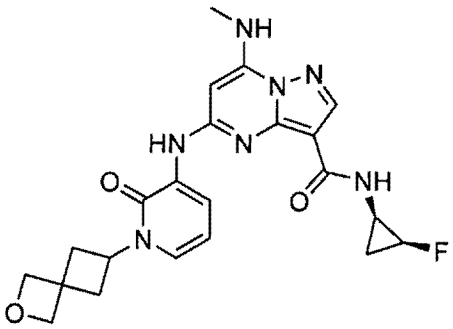
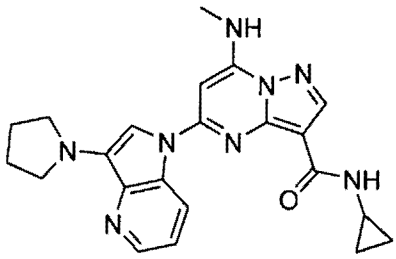
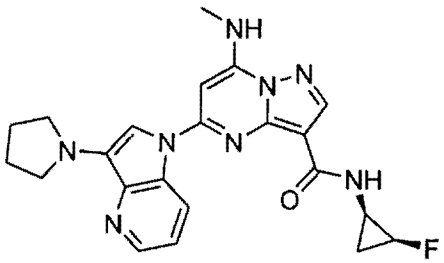
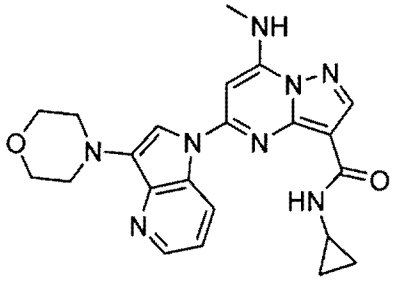
I-529	
I-530	
I-531	
I-532	
I-533	

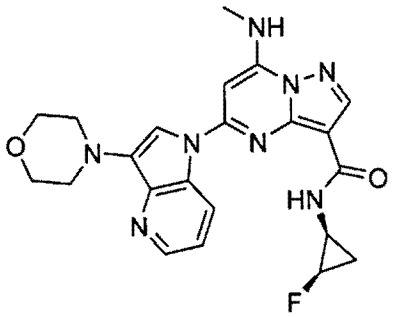
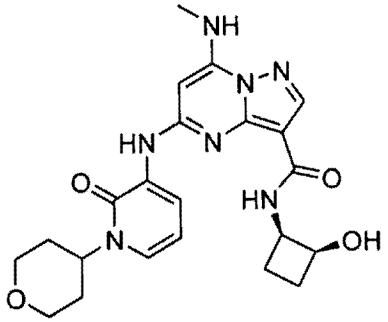
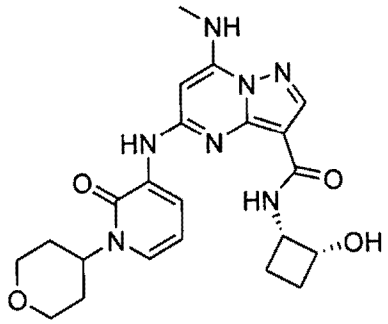
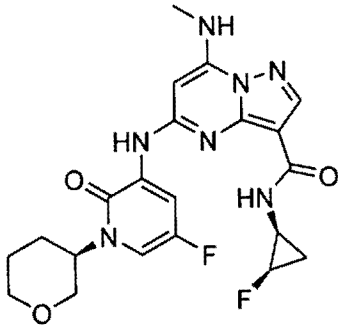
I-534	
I-535	
I-536	
I-537	

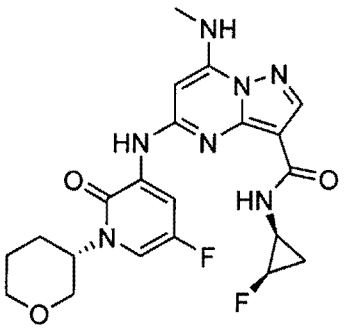
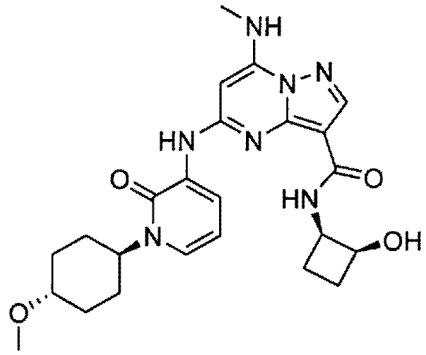
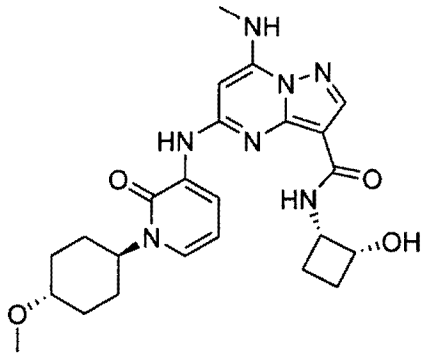
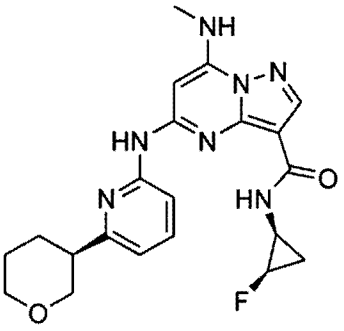
I-538	
I-539	
I-540	
I-541	

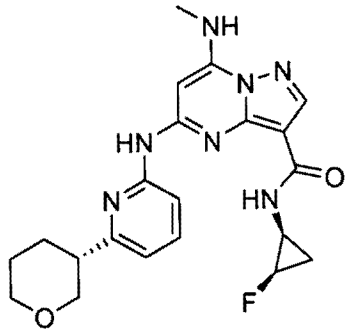
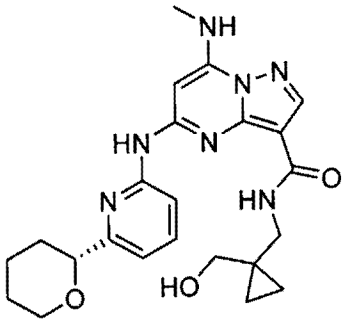
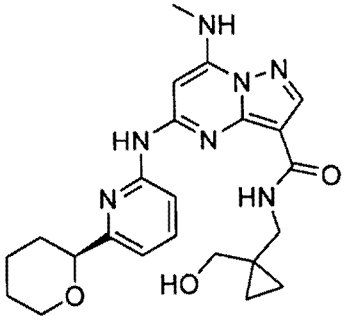
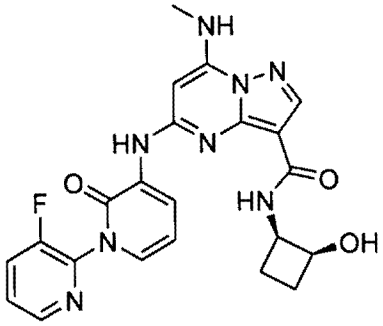
I-542	
I-543	
I-544	
I-545	

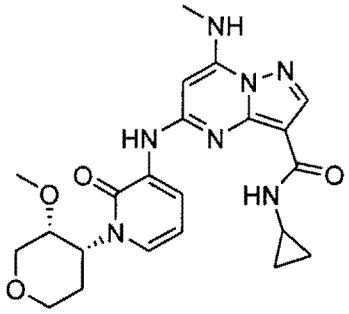
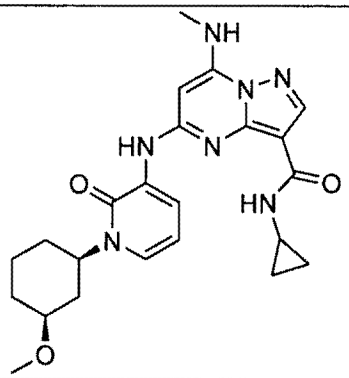
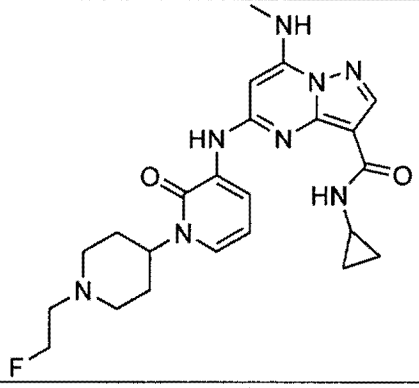
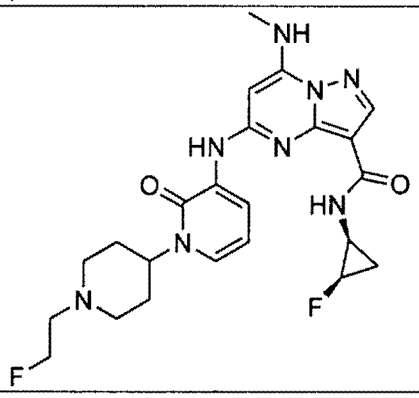
I-546	
I-547	
I-548	
I-549	
I-550	

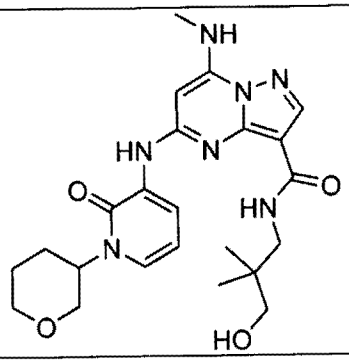
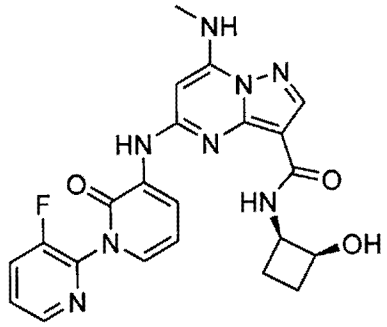
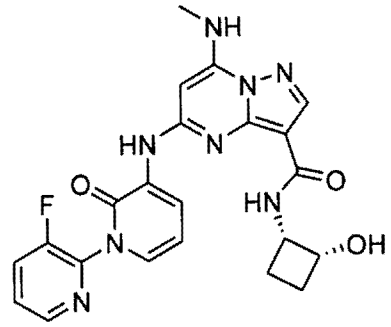
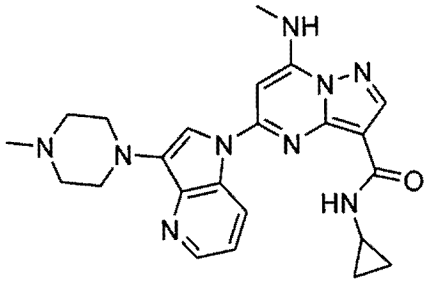
I-551	
I-552	
I-553	
I-554	

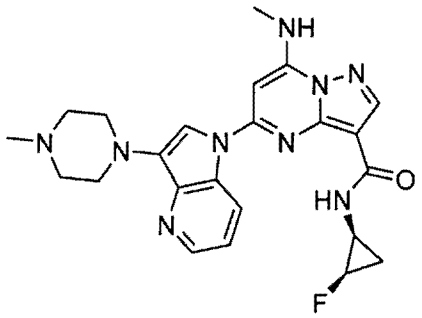
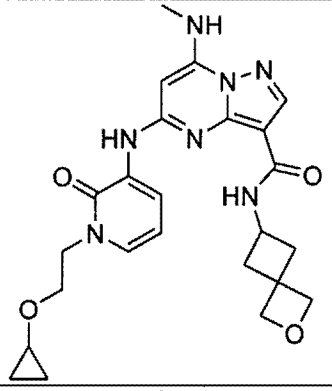
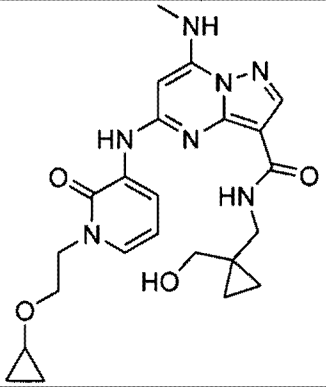
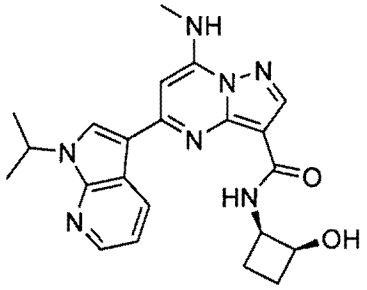
I-555	
I-556	
I-557	
I-558	

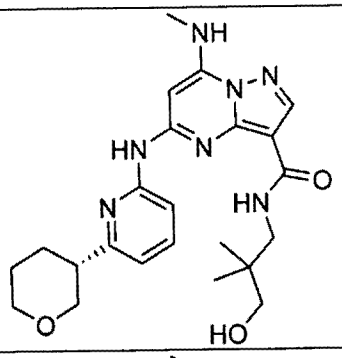
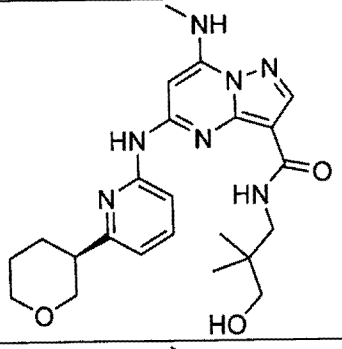
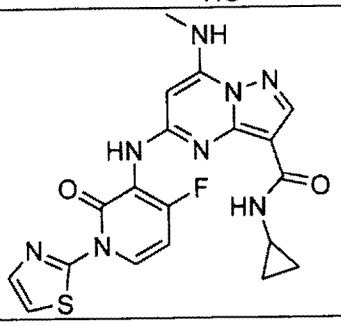
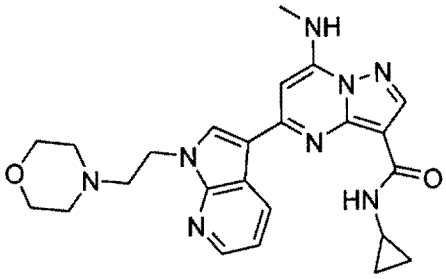
I-559	
I-560	
I-561	
I-562	

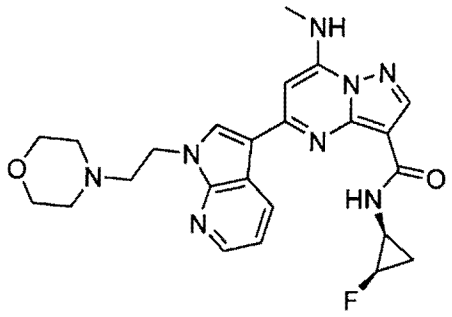
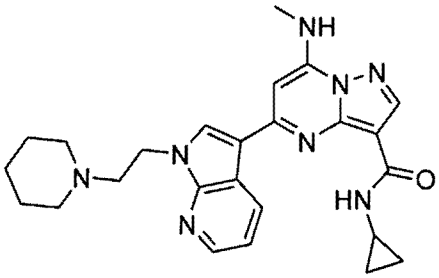
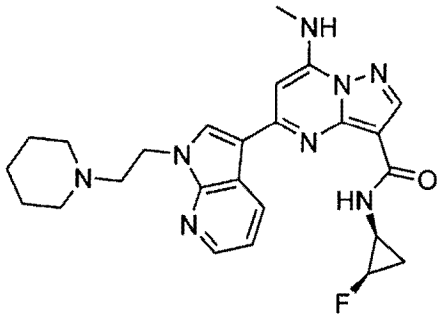
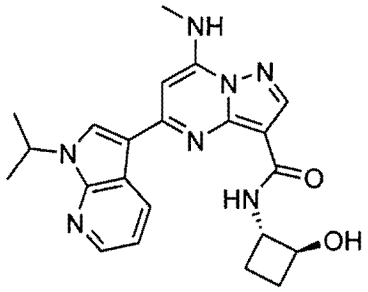
I-563	
I-564	
I-565	
I-566	

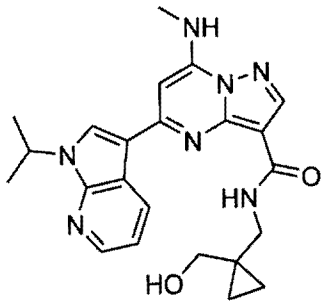
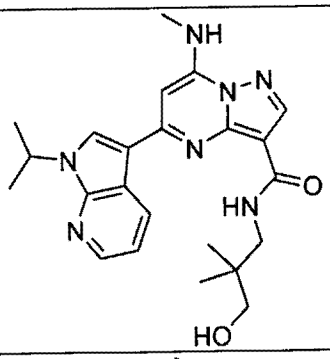
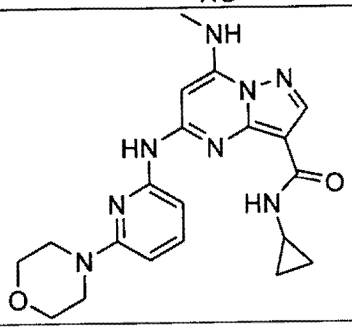
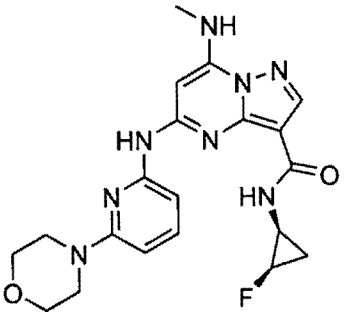
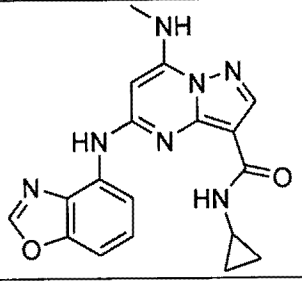
I-567	
I-568	
I-569	
I-570	

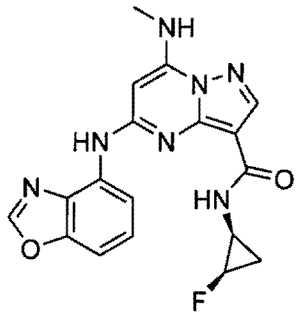
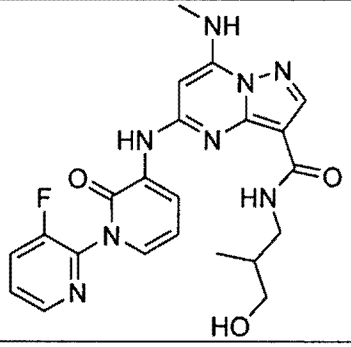
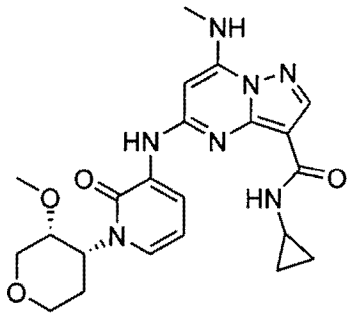
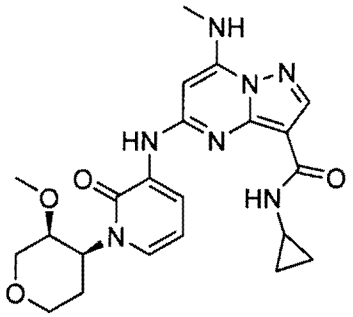
I-571	
I-572	
I-573	
I-574	

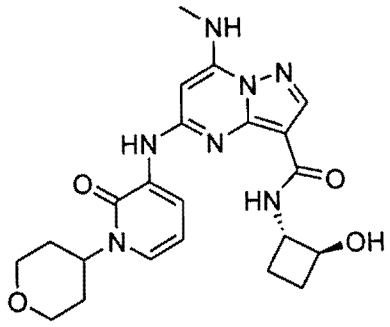
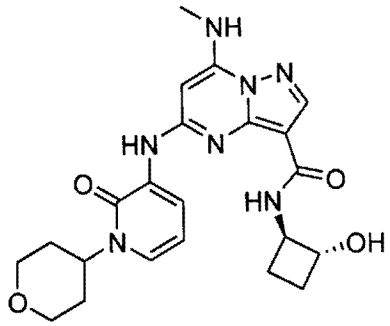
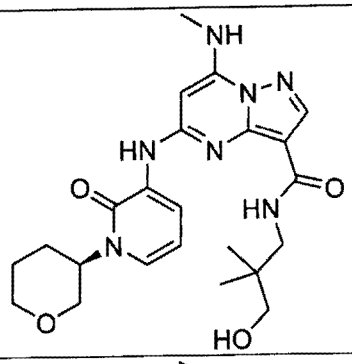
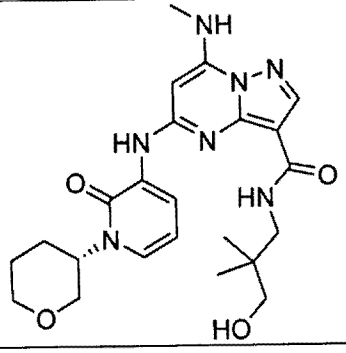
I-575	
I-576	
I-577	
I-578	

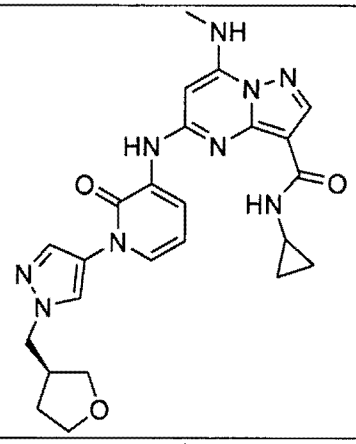
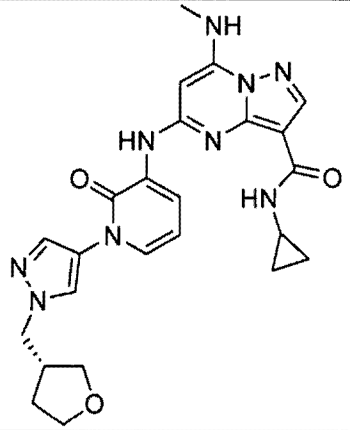
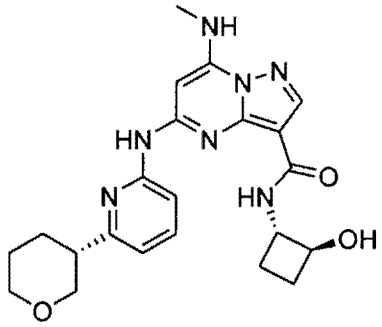
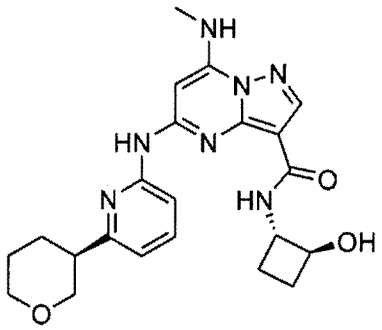
I-579	
I-580	
I-581	
I-582	

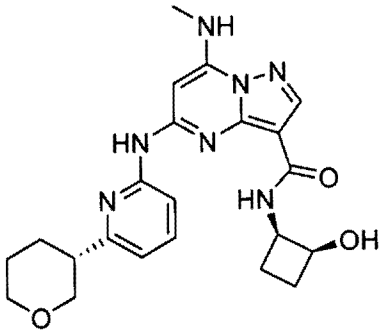
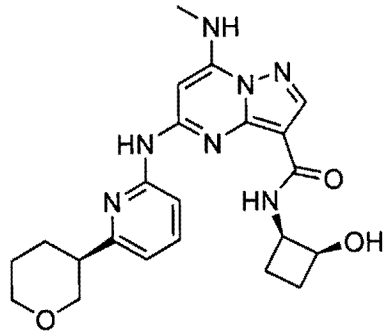
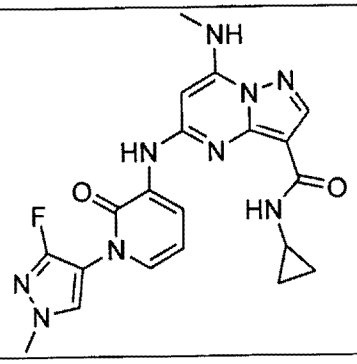
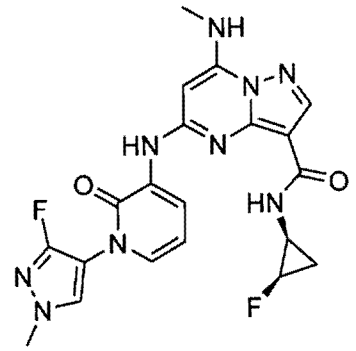
I-583	
I-584	
I-585	
I-586	

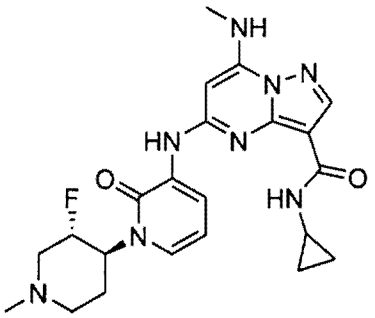
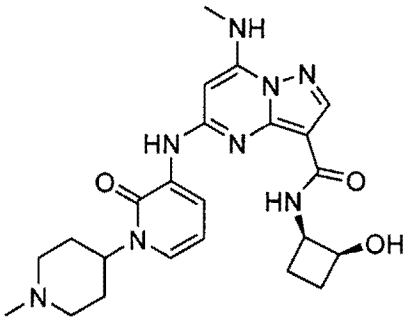
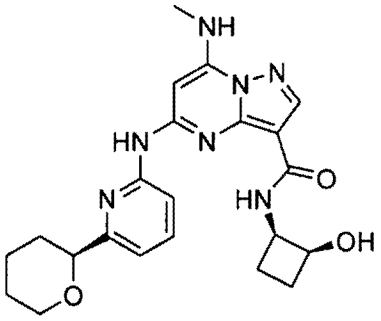
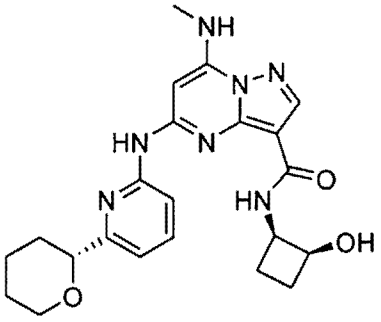
I-587	
I-588	
I-589	
I-590	
I-591	

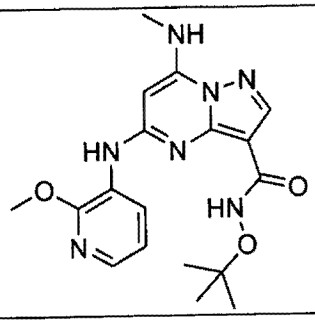
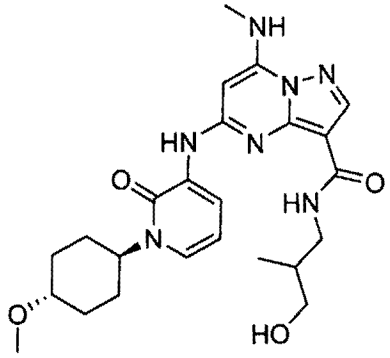
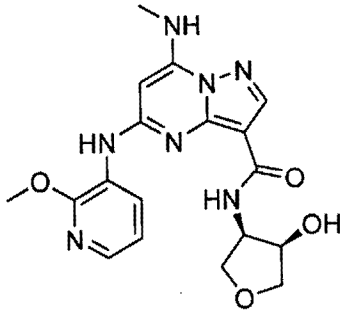
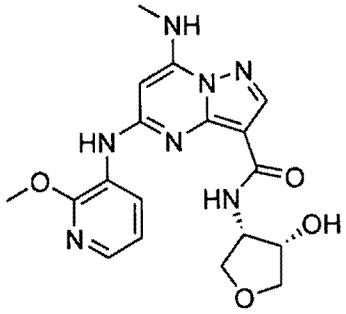
I-592	
I-593	
I-594	
I-595	

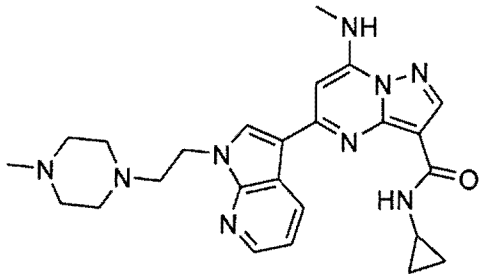
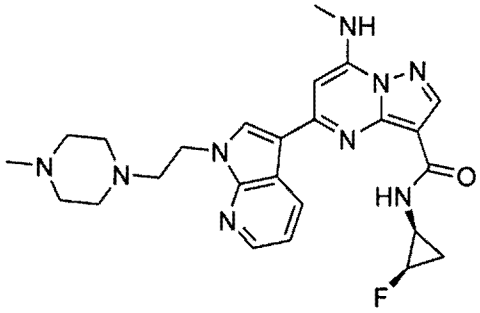
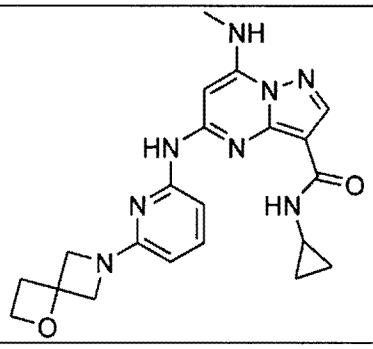
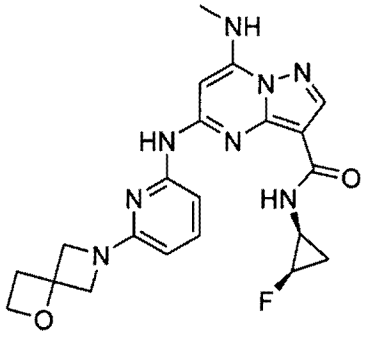
I-596	
I-597	
I-598	
I-599	

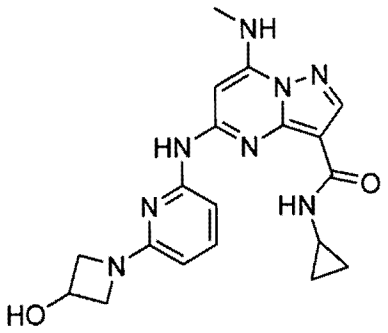
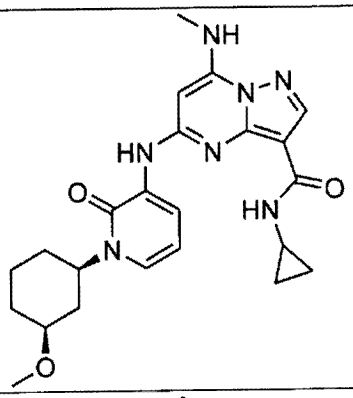
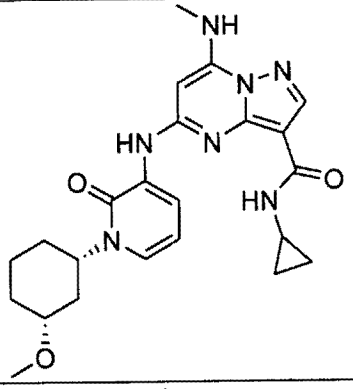
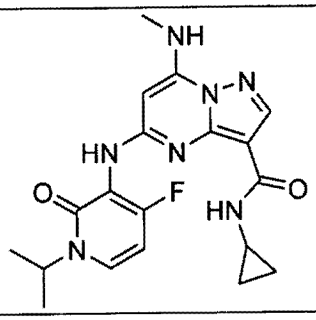
I-600	
I-601	
I-602	
I-603	

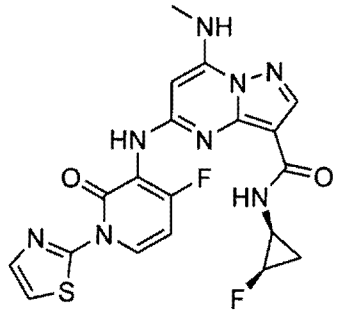
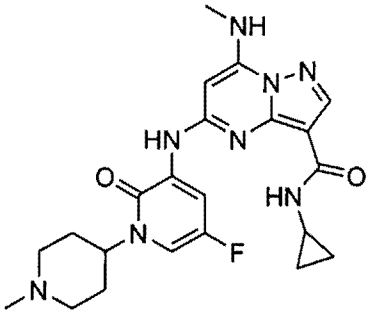
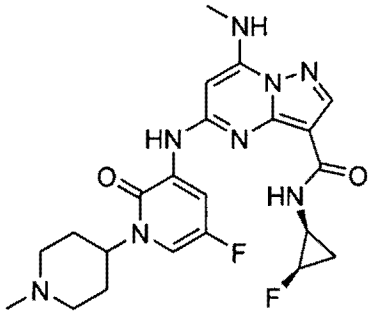
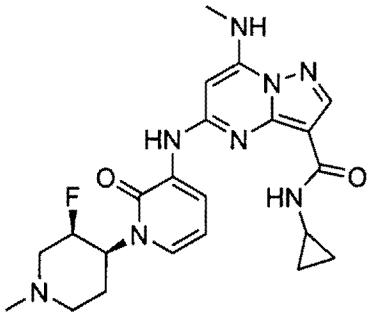
I-604	
I-605	
I-606	
I-607	

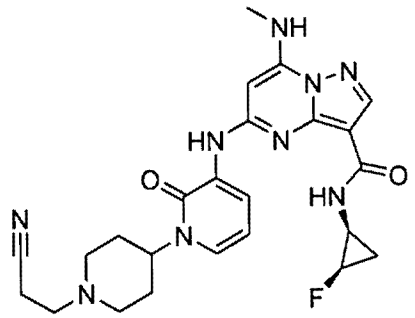
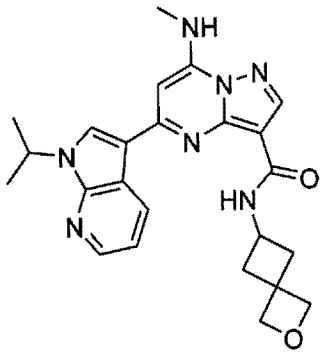
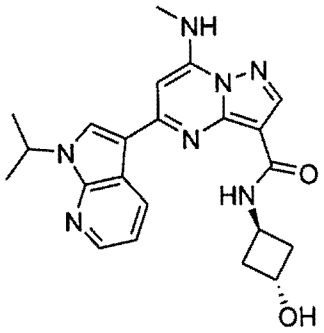
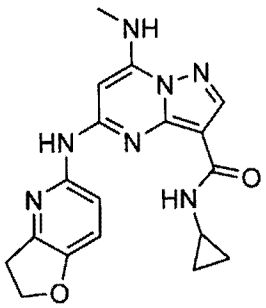
I-608	
I-609	
I-610	
I-611	

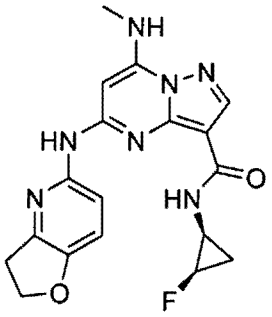
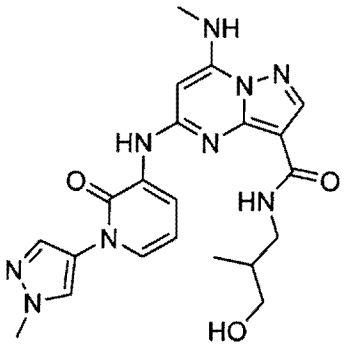
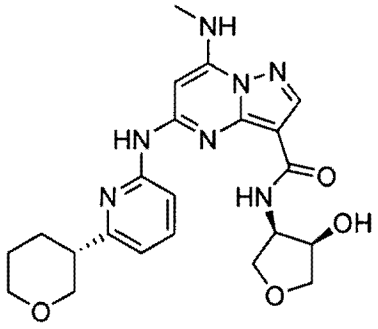
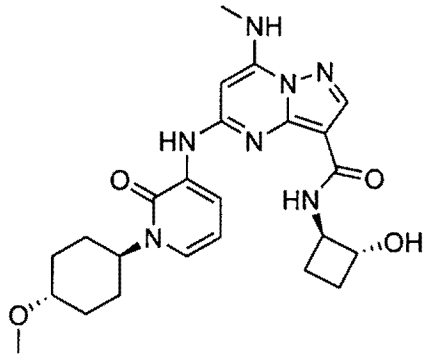
I-612	
I-613	
I-614	
I-615	

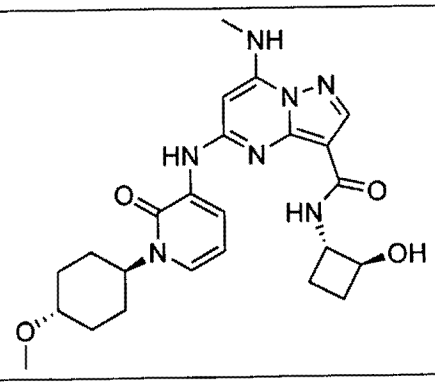
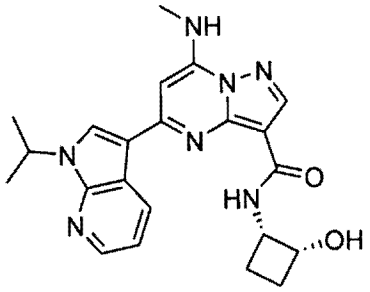
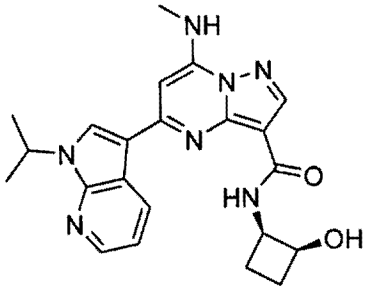
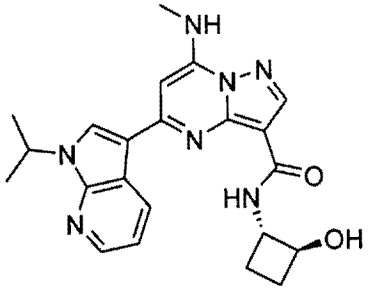
I-616	
I-617	
I-618	
I-619	

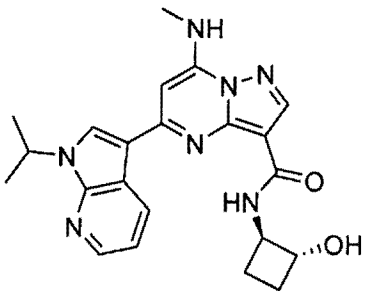
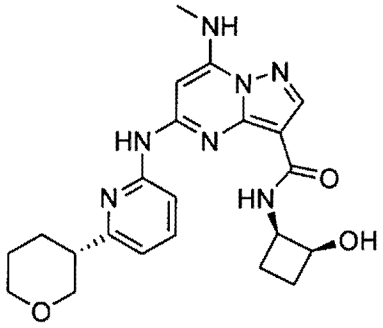
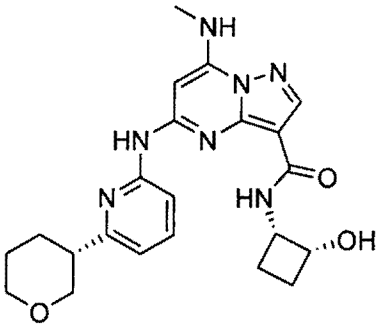
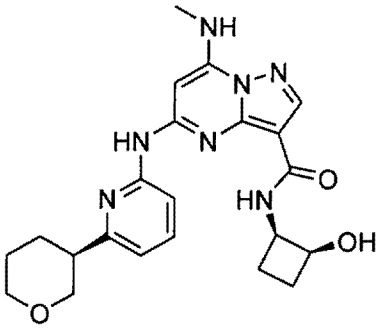
I-620	
I-621	
I-622	
I-623	

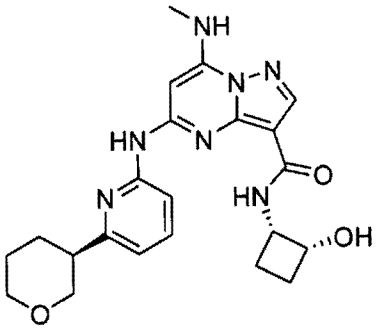
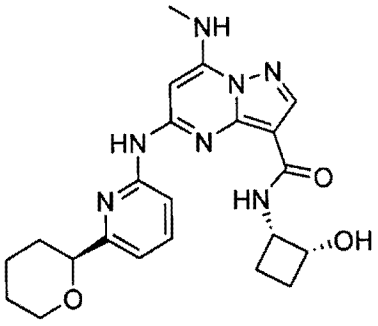
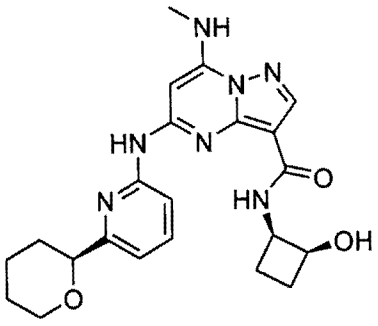
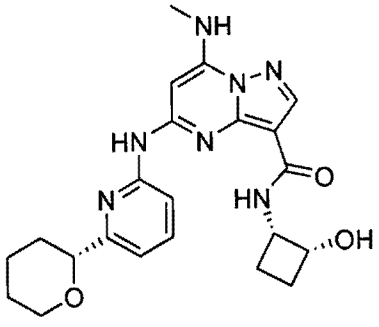
I-624	
I-625	
I-626	
I-627	

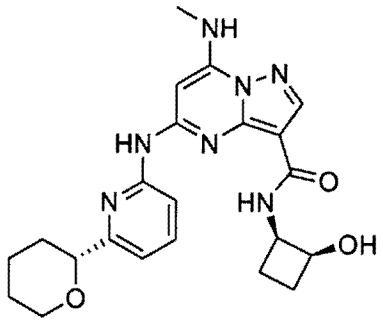
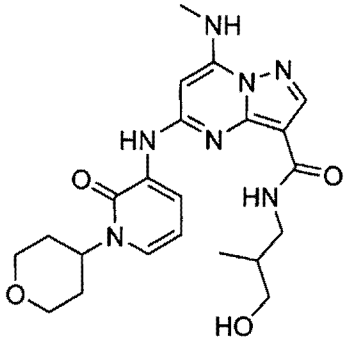
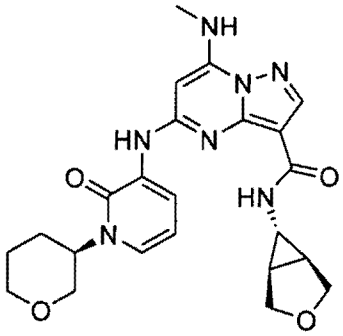
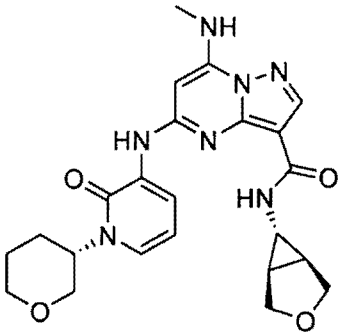
I-628	
I-629	
I-630	
I-631	

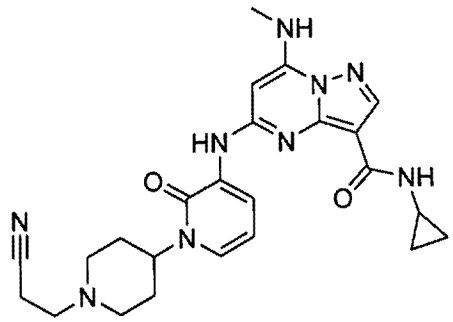
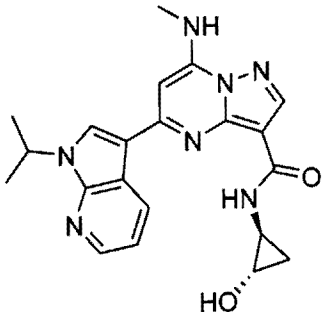
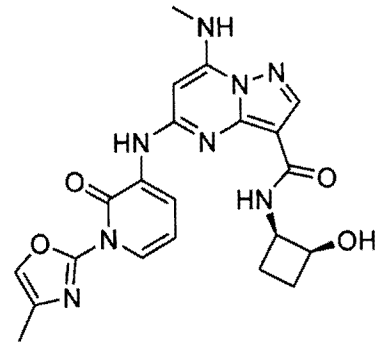
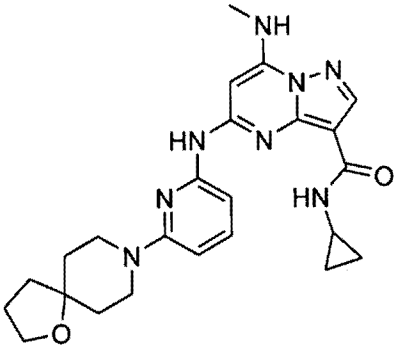
I-632	
I-633	
I-634	
I-635	

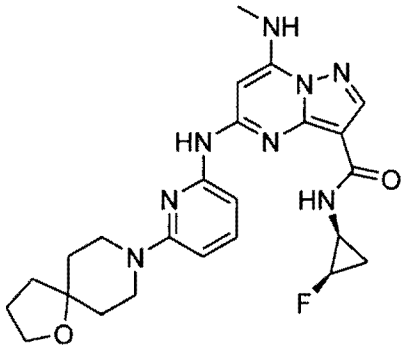
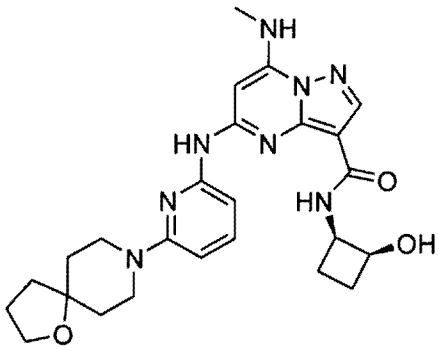
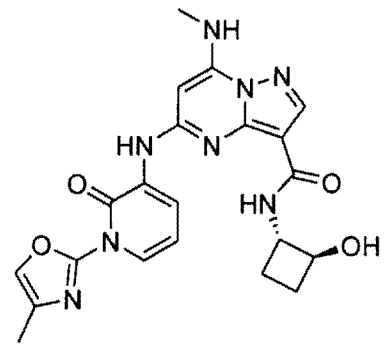
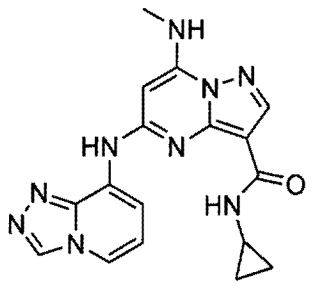
I-636	
I-637	
I-638	
I-639	

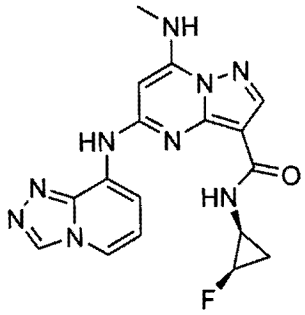
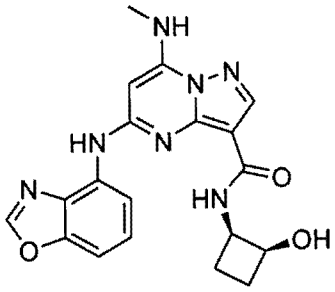
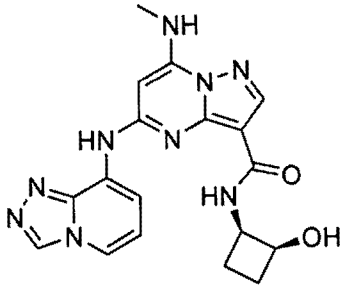
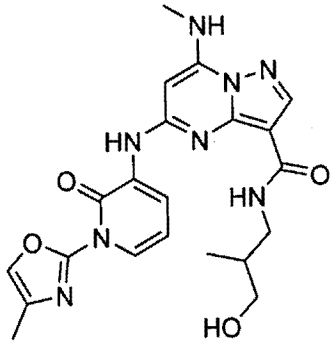
I-640	
I-641	
I-642	
I-643	

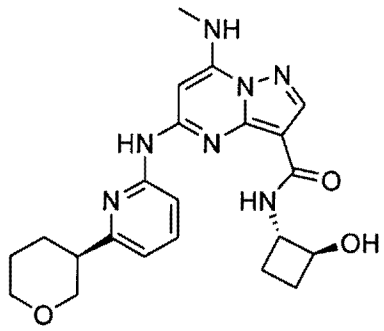
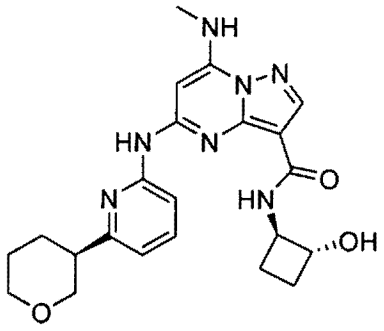
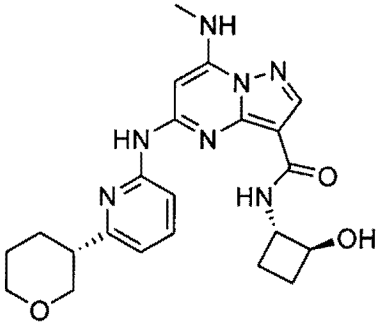
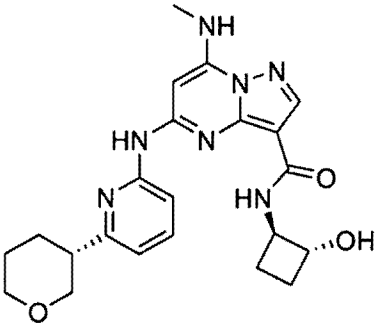
I-644	
I-645	
I-646	
I-647	

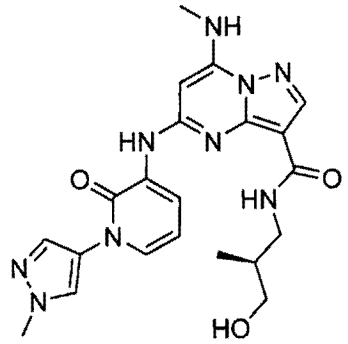
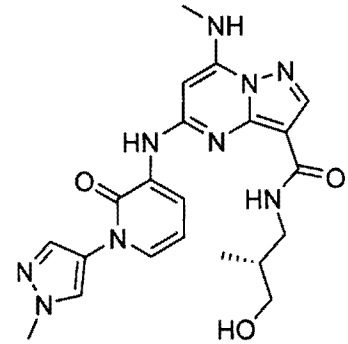
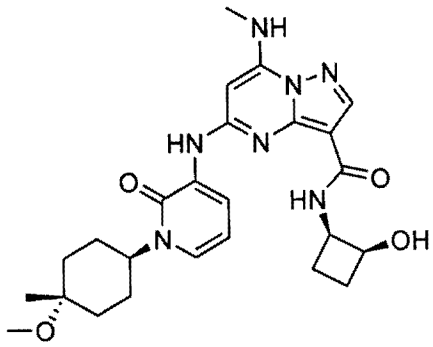
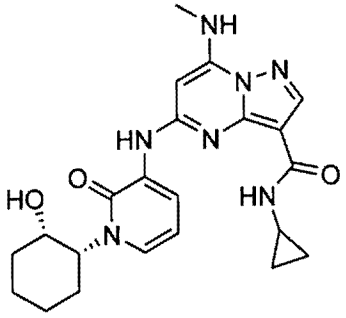
I-648	
I-649	
I-650	
I-651	

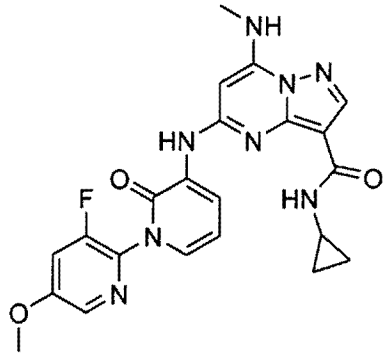
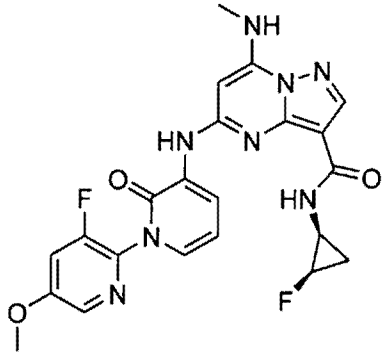
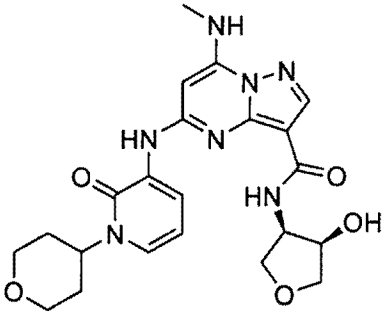
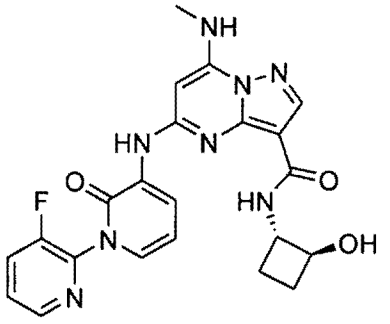
I-652	
I-653	
I-654	
I-655	

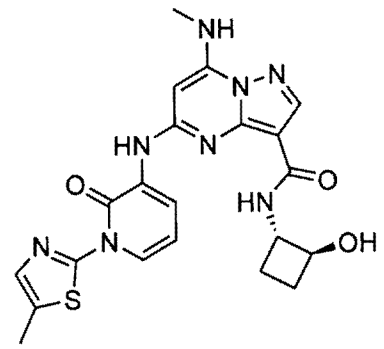
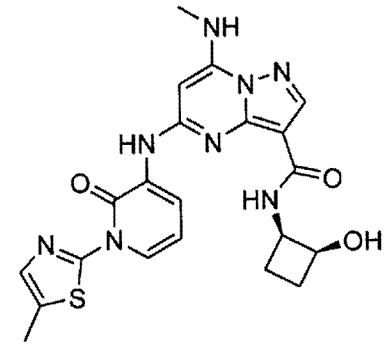
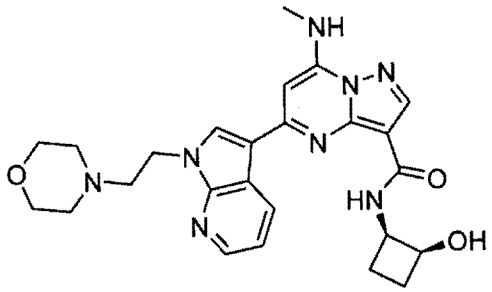
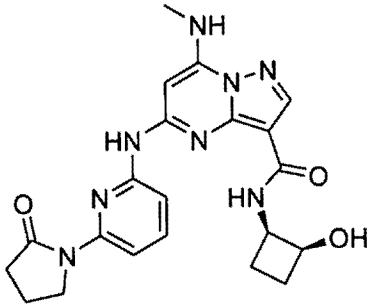
I-656	
I-657	
I-658	
I-659	

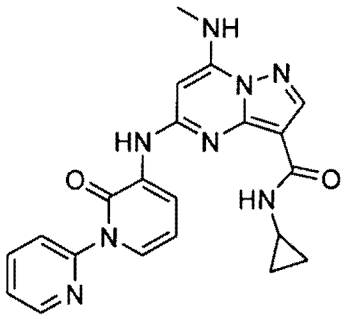
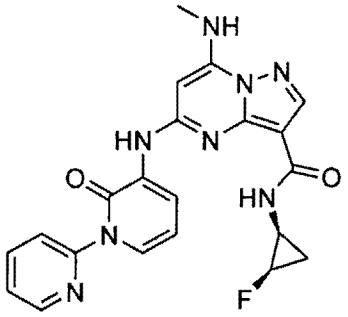
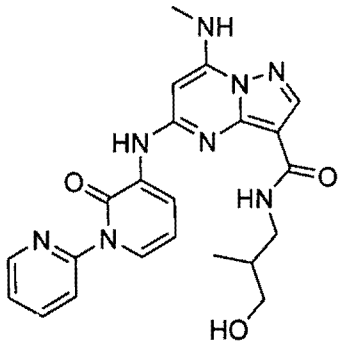
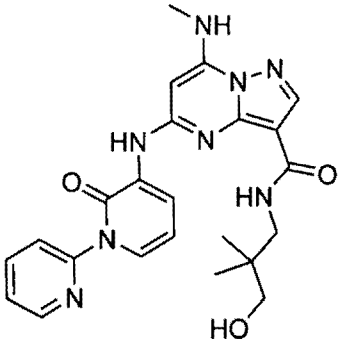
I-660	
I-661	
I-662	
I-663	

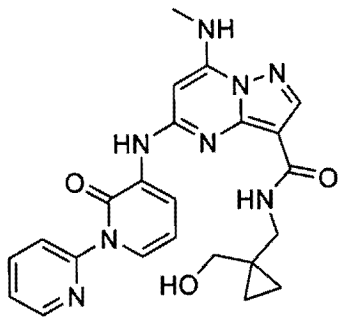
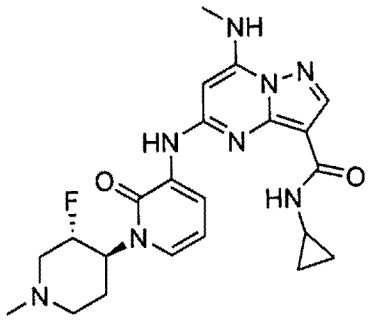
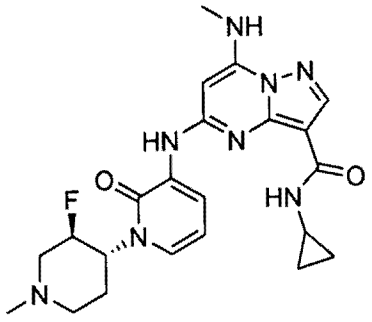
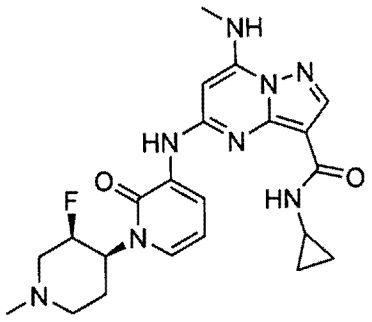
I-664	
I-665	
I-666	
I-667	

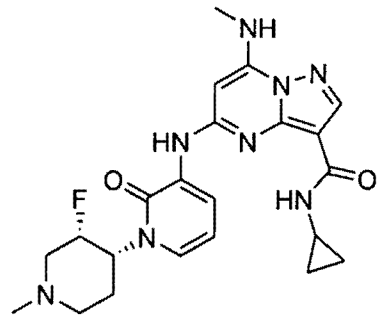
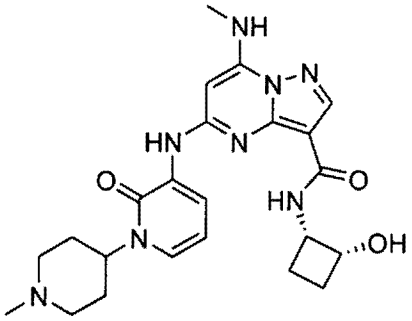
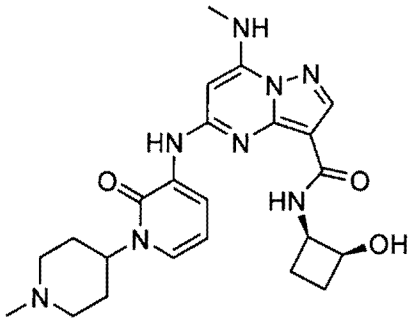
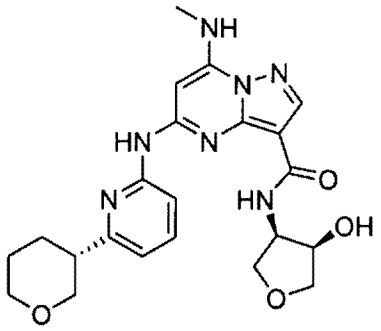
I-668	
I-669	
I-670	
I-671	

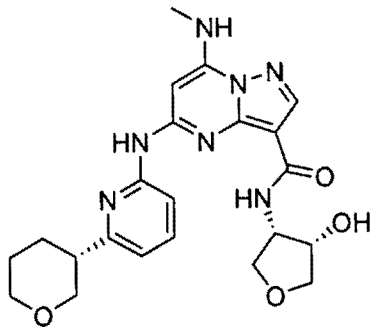
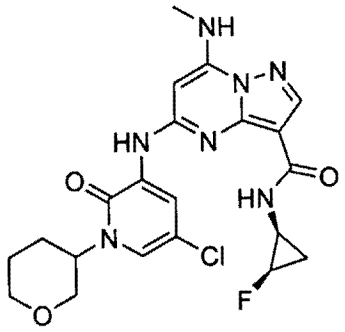
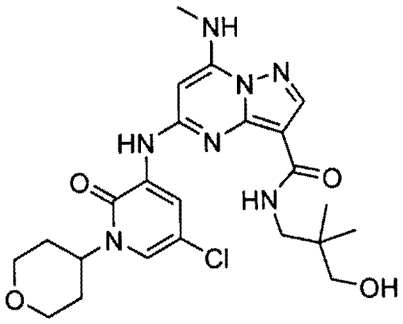
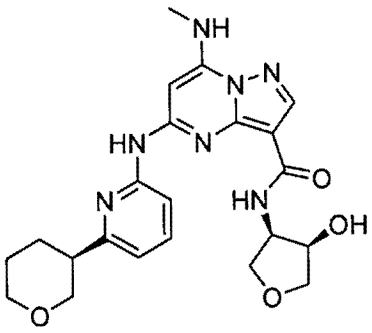
I-672	
I-673	
I-674	
I-675	

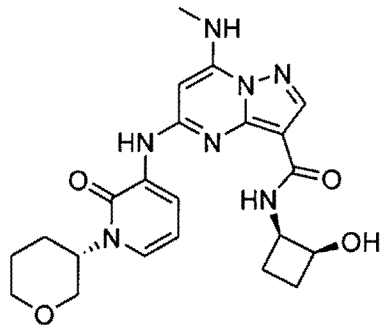
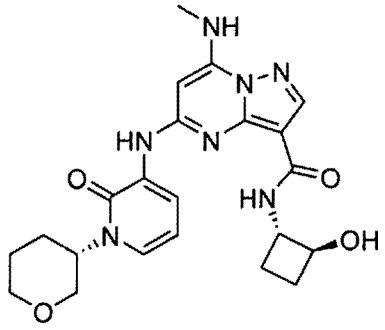
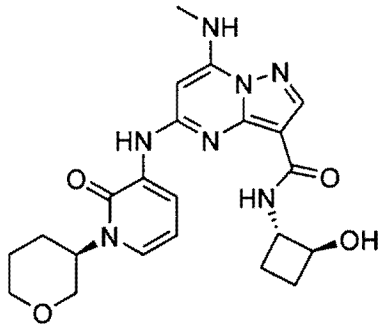
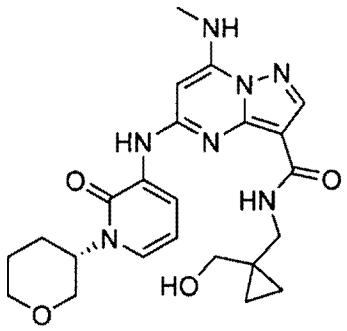
I-676	
I-677	
I-678	
I-679	

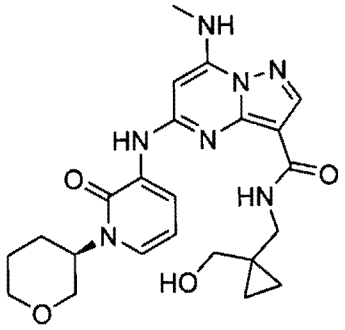
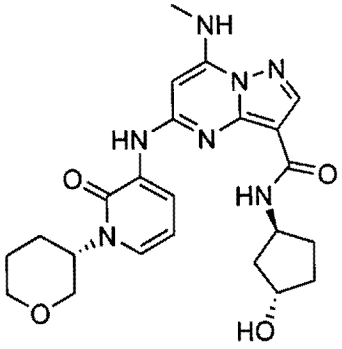
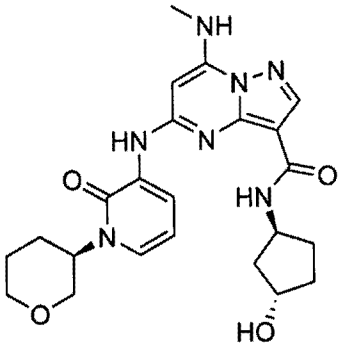
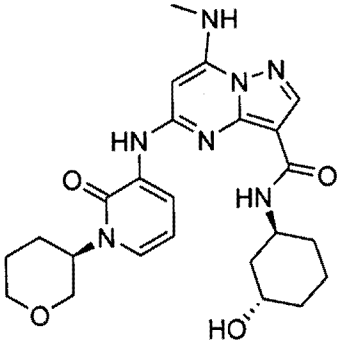
I-680	
I-681	
I-682	
I-683	

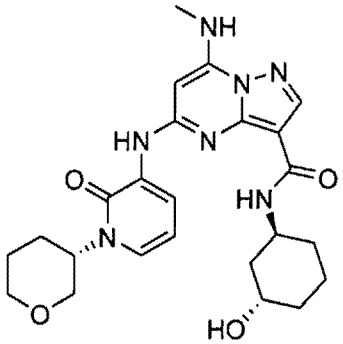
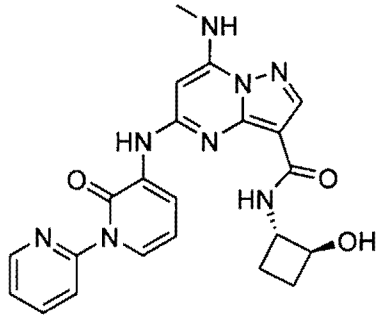
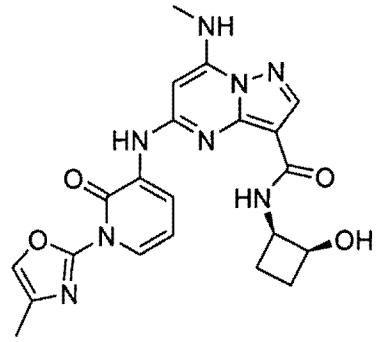
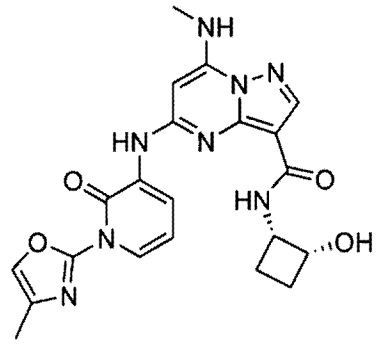
I-684	
I-685	
I-686	
I-687	

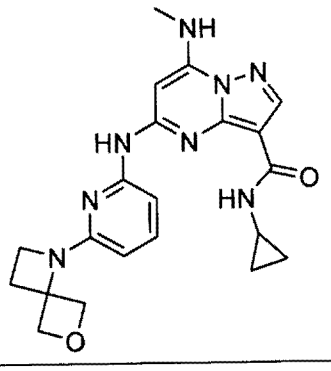
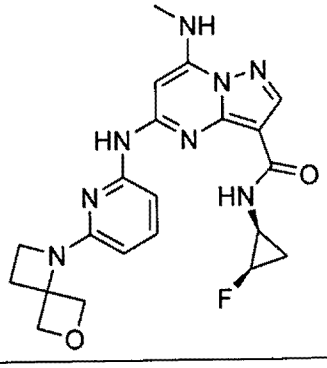
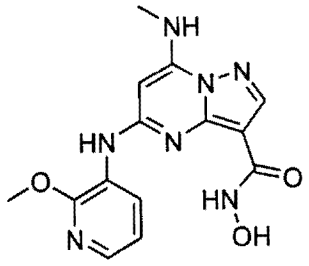
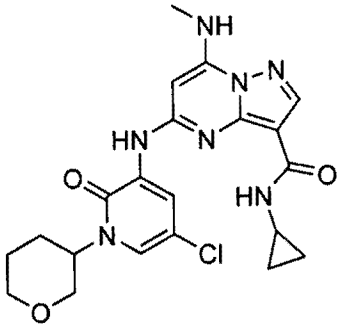
I-688	
I-689	
I-690	
I-691	

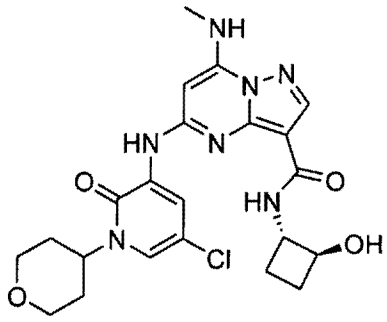
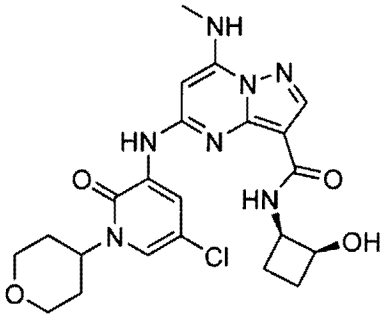
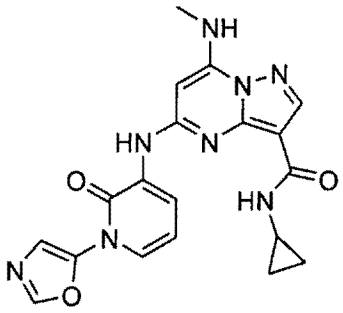
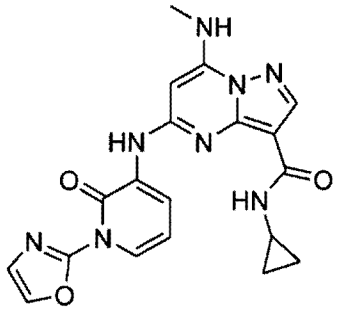
I-692	
I-693	
I-694	
I-695	

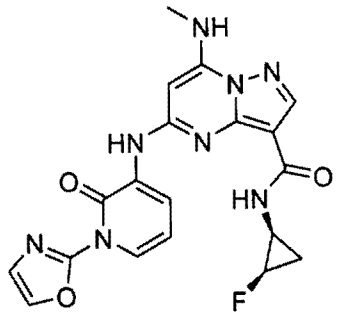
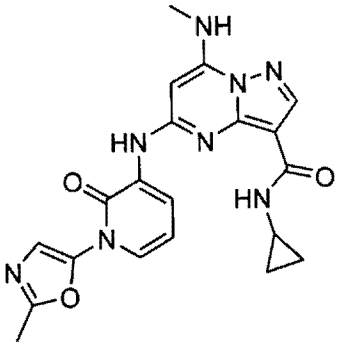
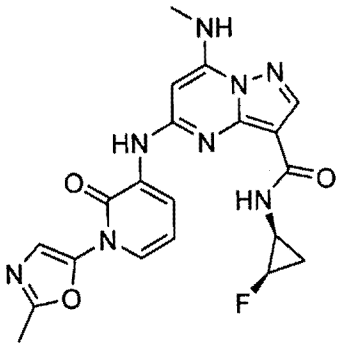
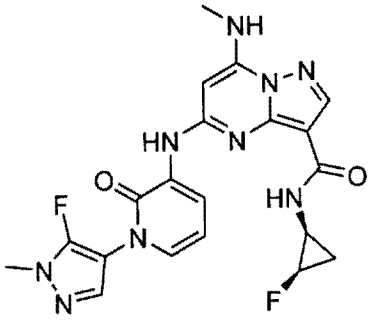
I-696	
I-697	
I-698	
I-699	

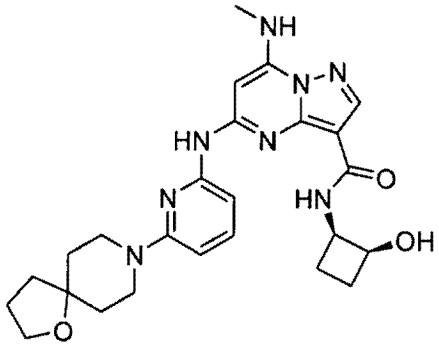
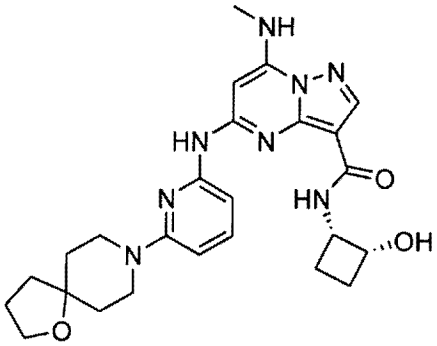
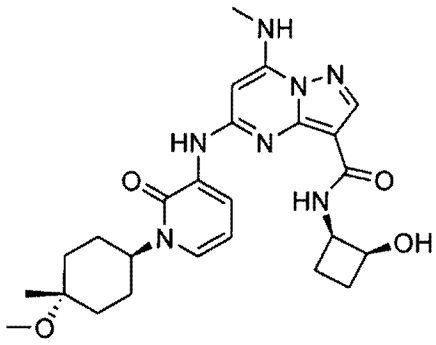
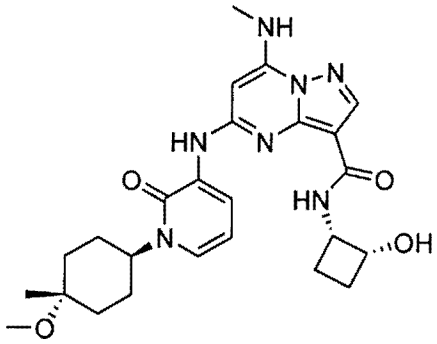
I-700	
I-701	
I-702	
I-703	

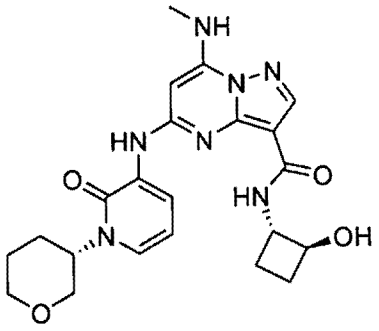
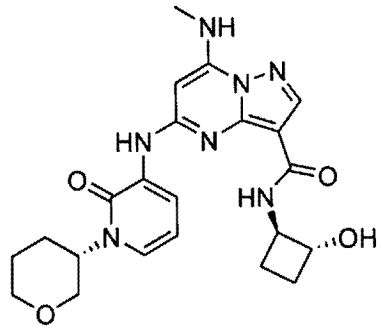
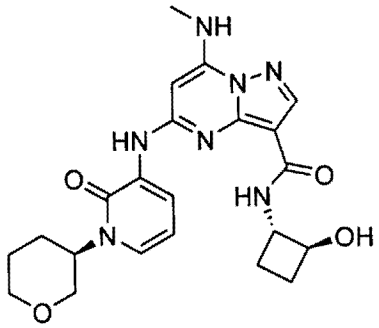
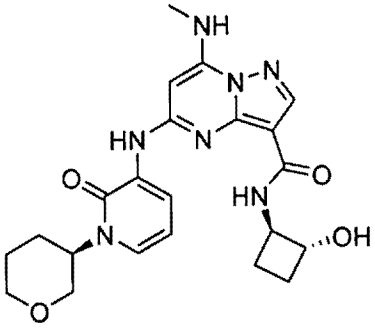
I-704	
I-705	
I-706	
I-707	

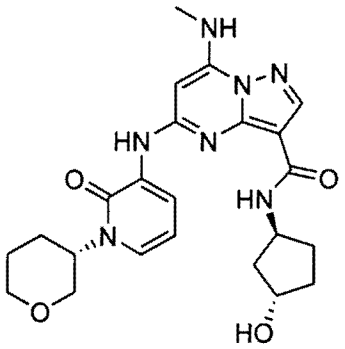
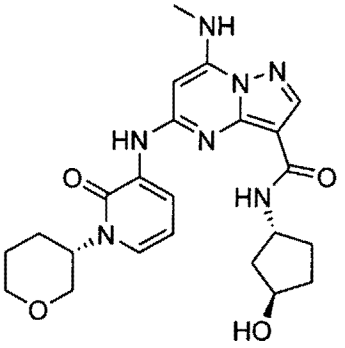
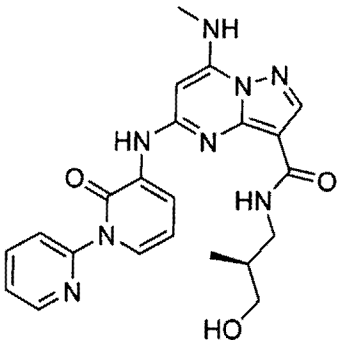
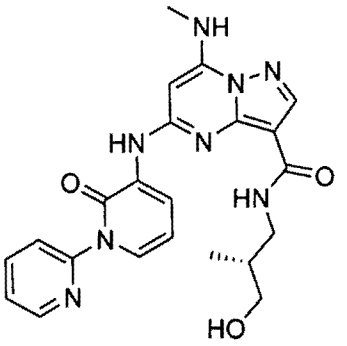
I-708	
I-709	
I-710	
I-711	

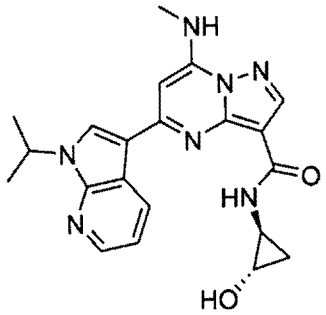
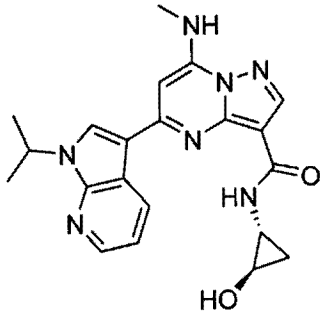
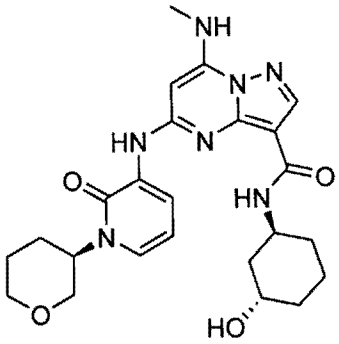
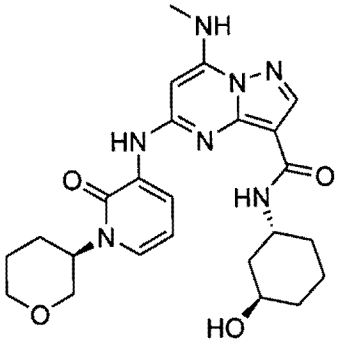
I-712	
I-713	
I-714	
I-715	

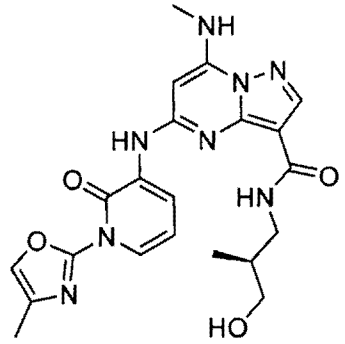
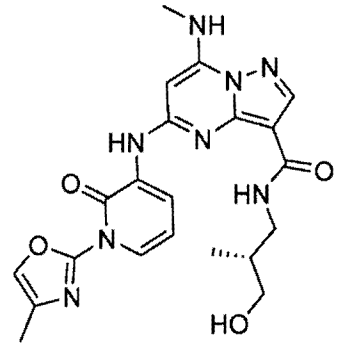
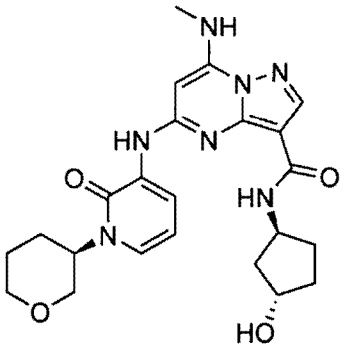
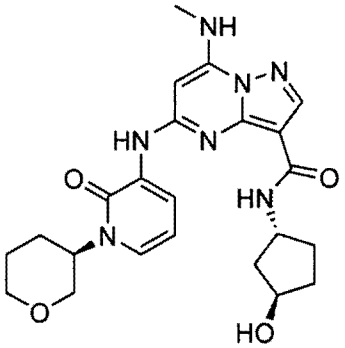
I-716	
I-717	
I-718	
I-719	

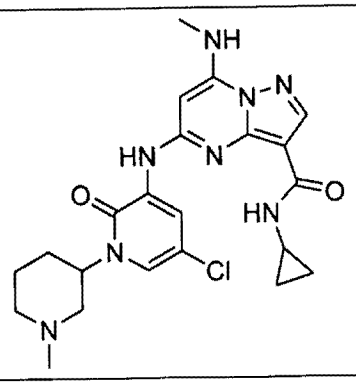
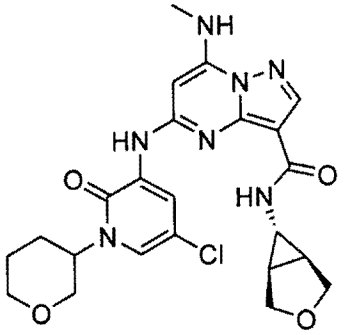
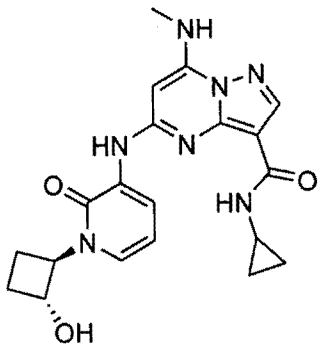
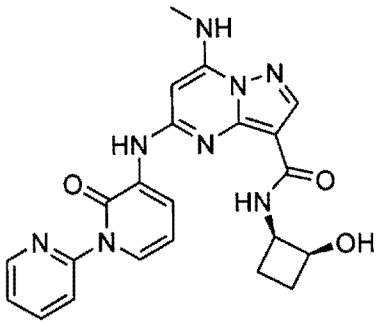
I-720	
I-721	
I-722	
I-723	

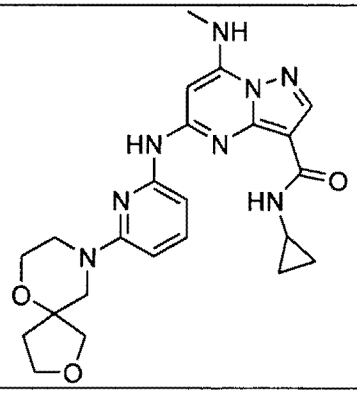
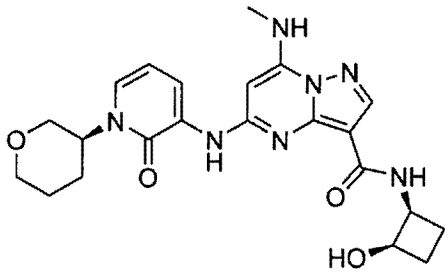
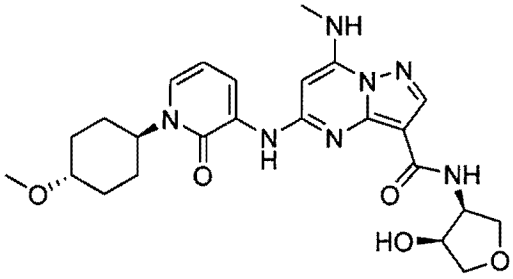
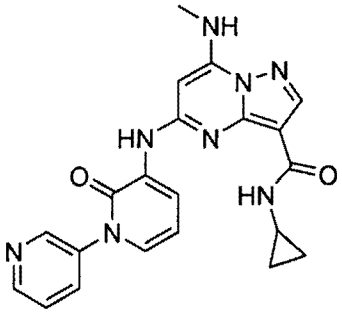
I-724	
I-725	
I-726	
I-727	

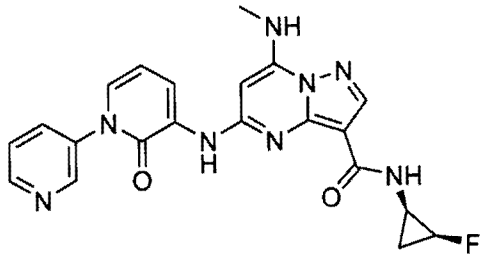
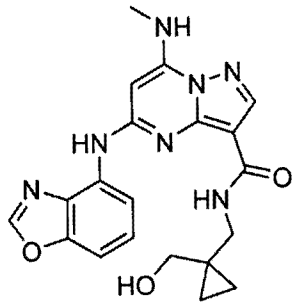
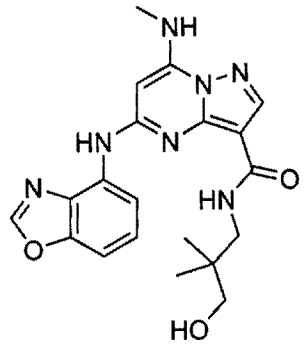
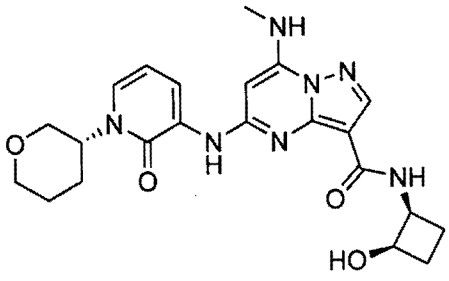
I-728	
I-729	
I-730	
I-731	

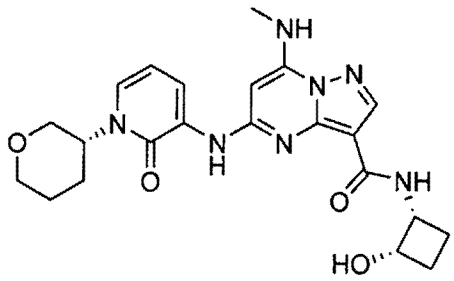
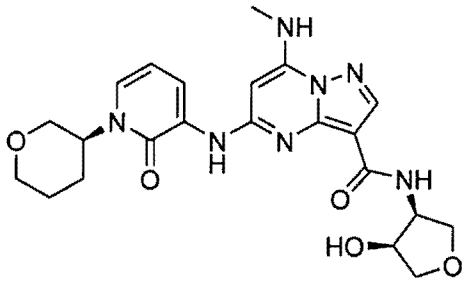
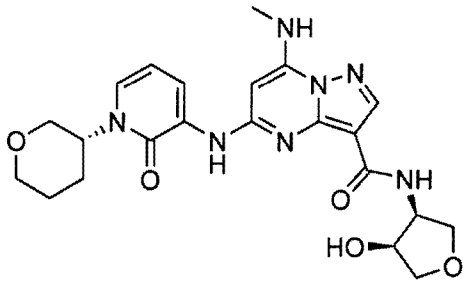
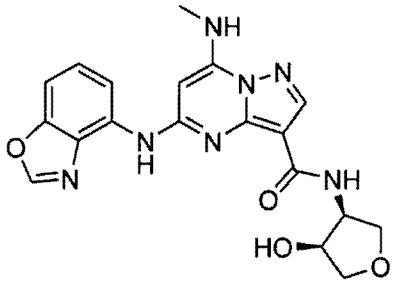
I-732	
I-733	
I-734	
I-735	

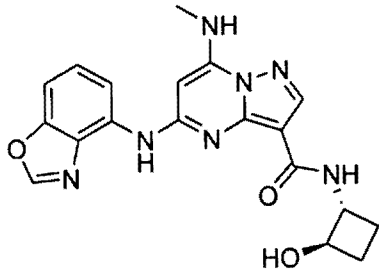
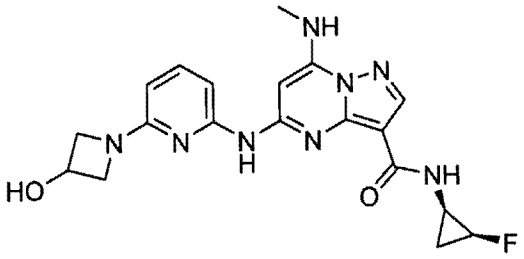
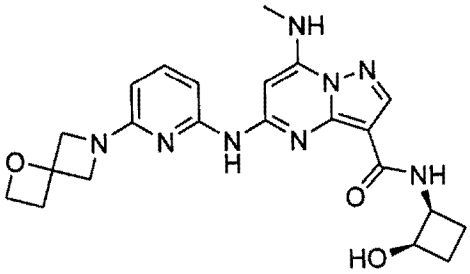
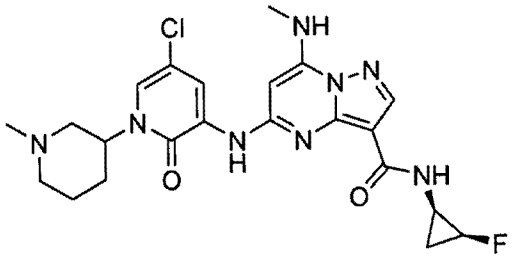
I-736	
I-737	
I-738	
I-739	

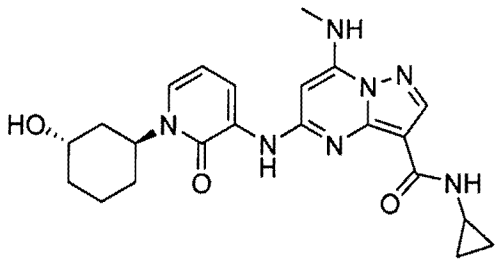
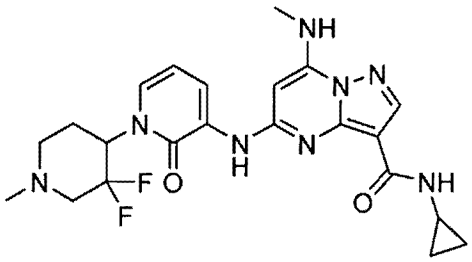
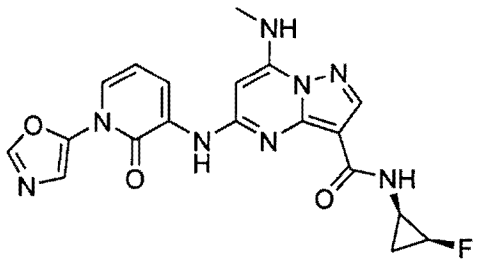
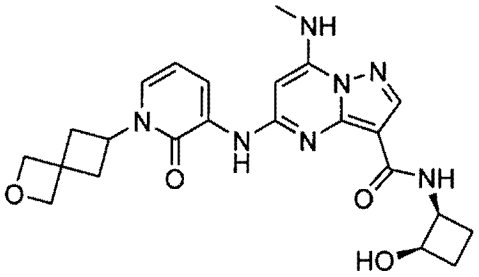
I-740	
I-741	
I-742	
I-743	

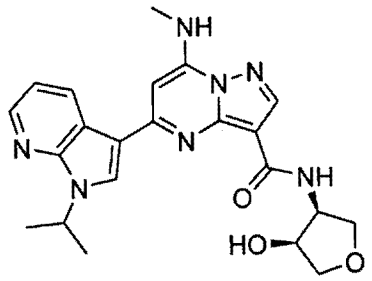
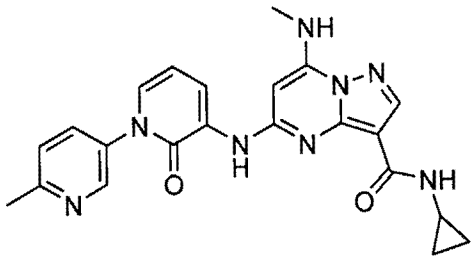
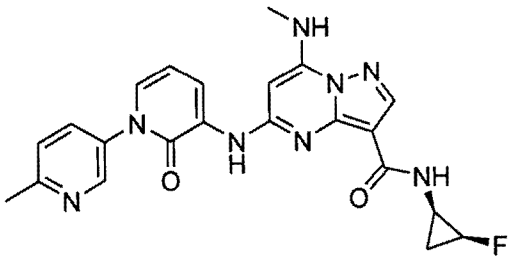
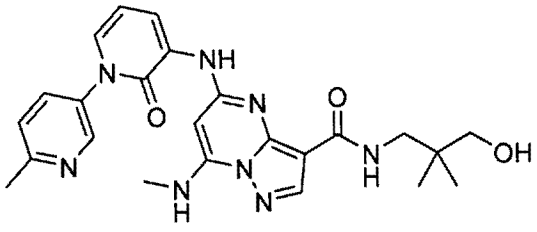
I-744	
I-745	
I-746	
I-747	

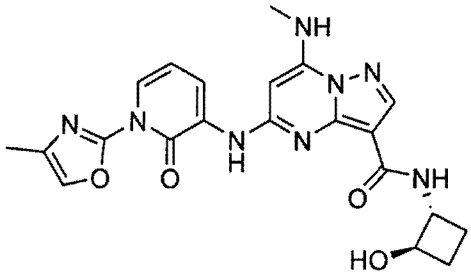
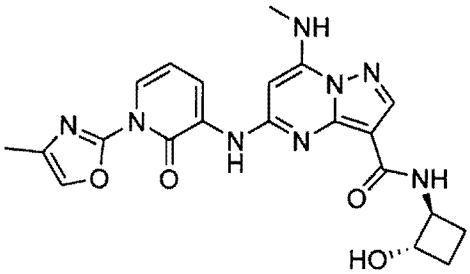
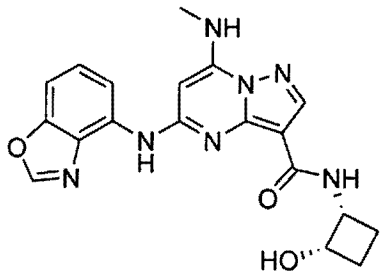
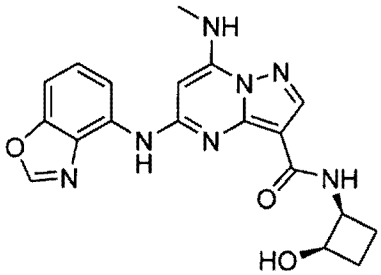
I-748	
I-749	
I-750	
I-751	

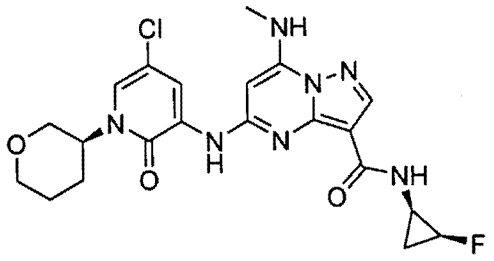
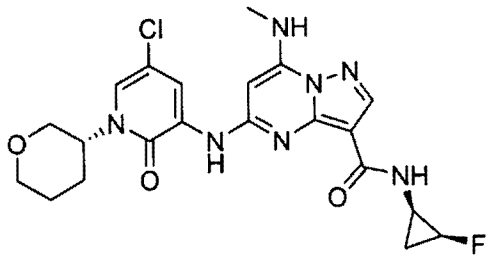
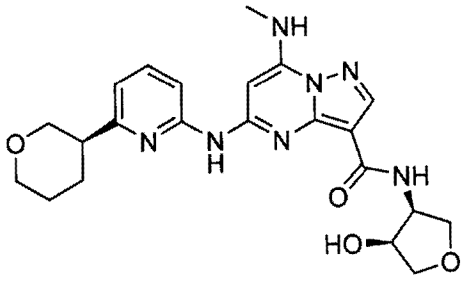
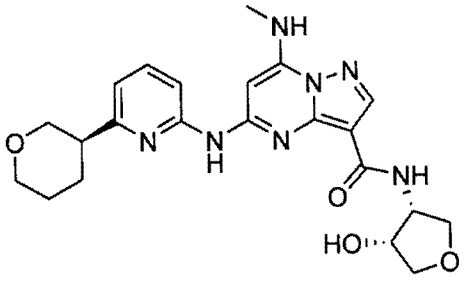
I-752	
I-753	
I-754	
I-755	

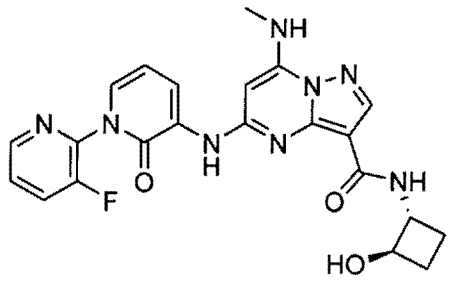
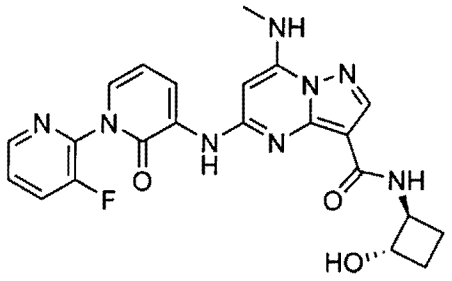
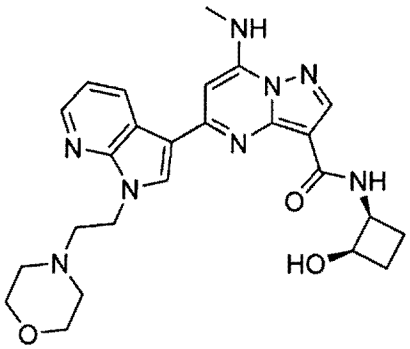
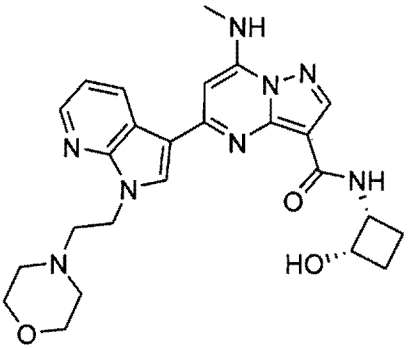
I-756	
I-757	
I-758	
I-759	

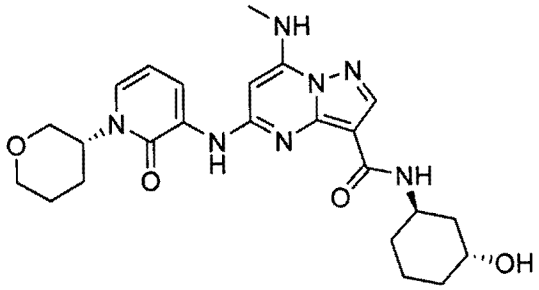
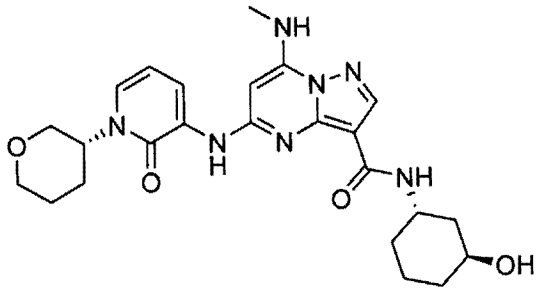
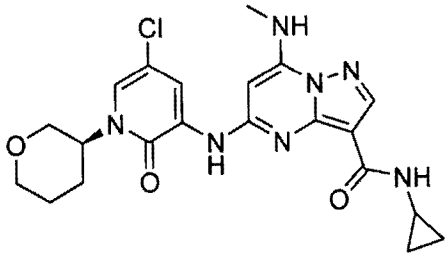
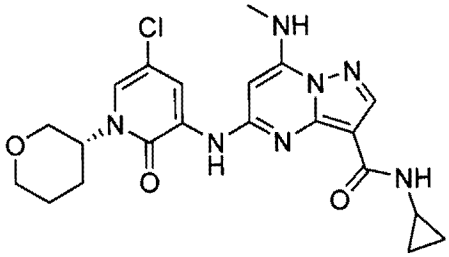
I-760	
I-761	
I-762	
I-763	

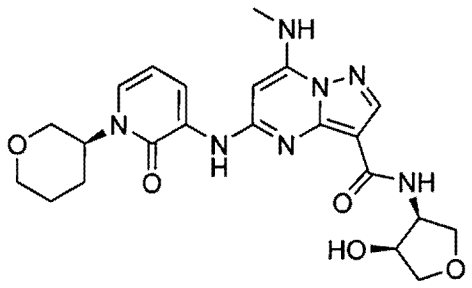
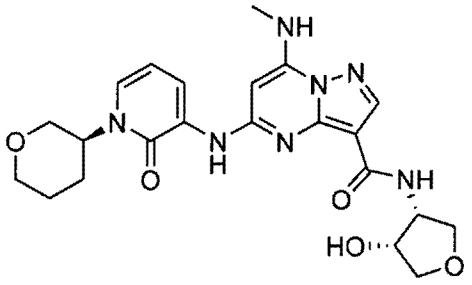
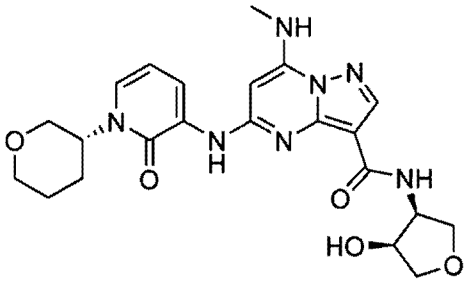
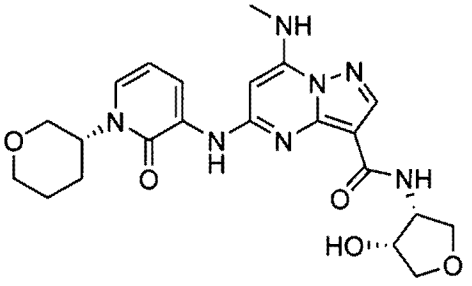
I-764	
I-765	
I-766	
I-767	

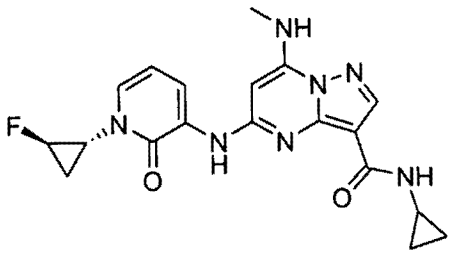
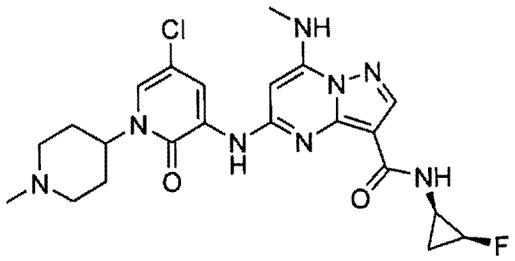
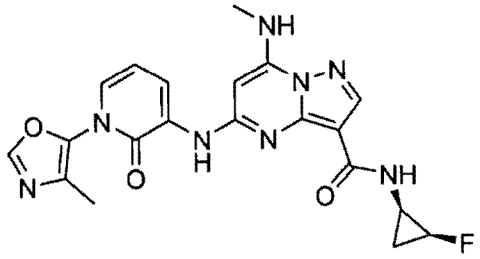
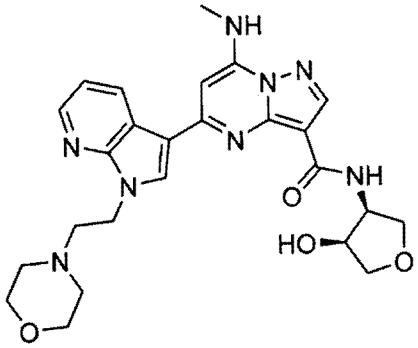
I-768	
I-769	
I-770	
I-771	

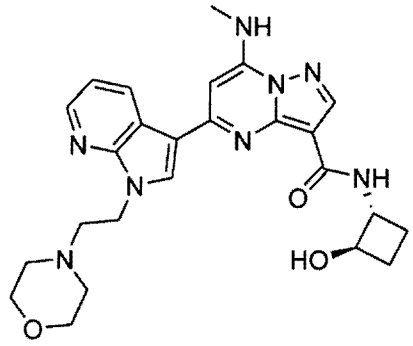
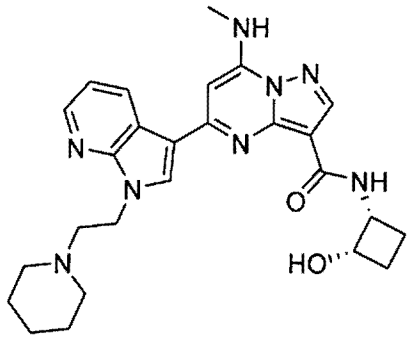
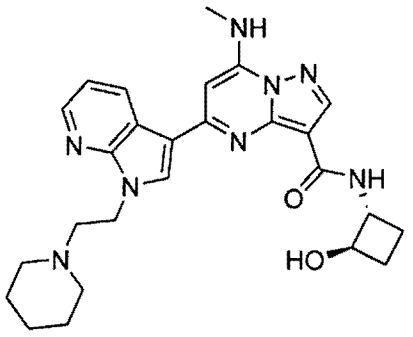
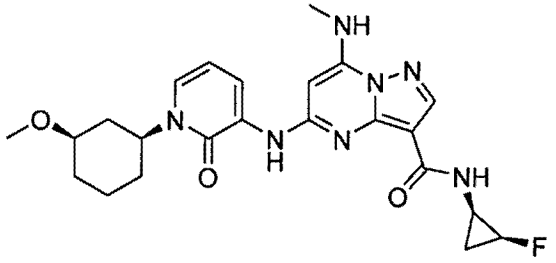
I-772	
I-773	
I-774	
I-775	

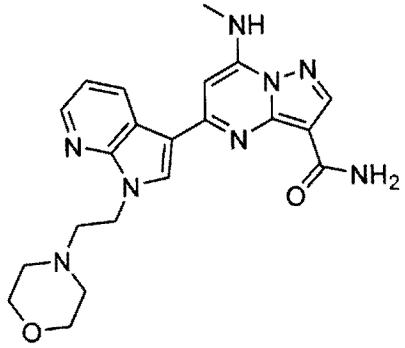
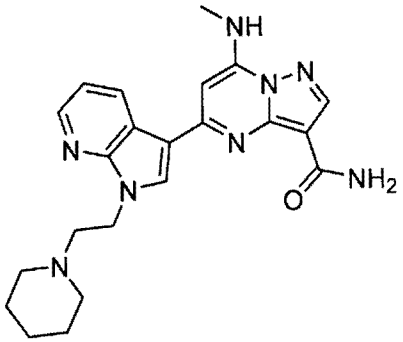
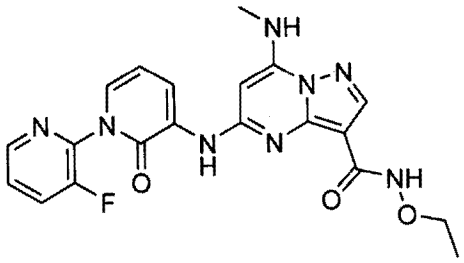
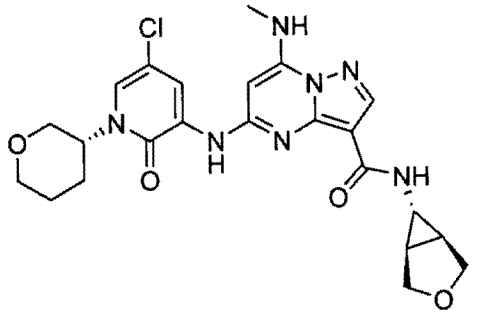
I-776	
I-777	
I-778	
I-779	

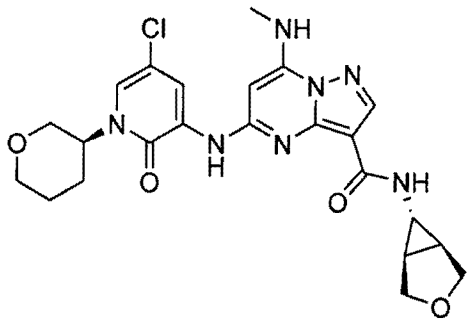
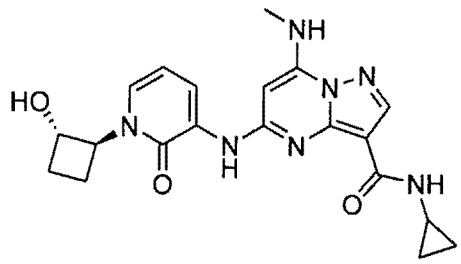
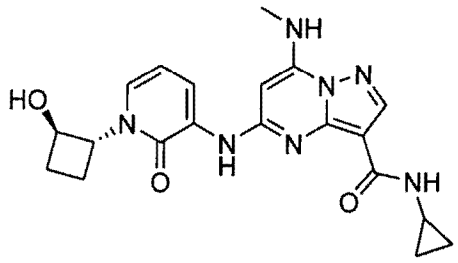
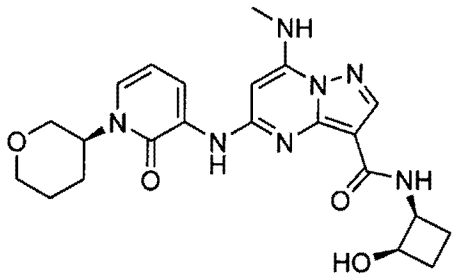
I-780	
I-781	
I-782	
I-783	

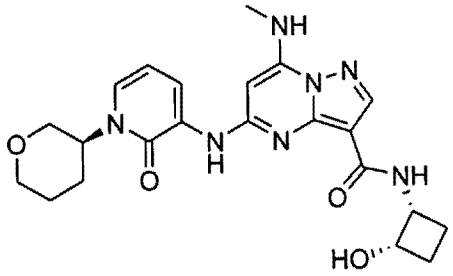
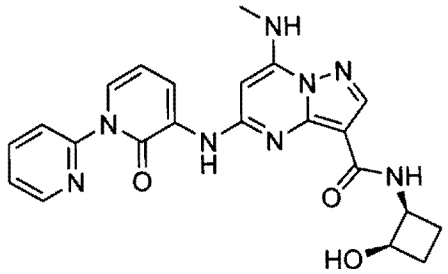
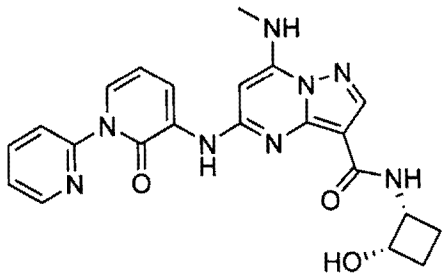
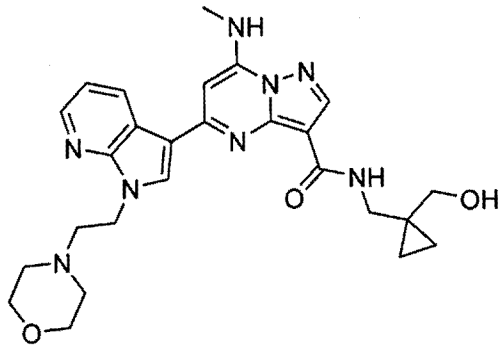
I-784	
I-785	
I-786	
I-787	

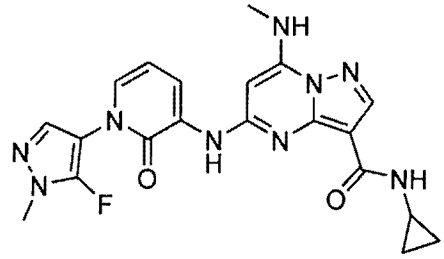
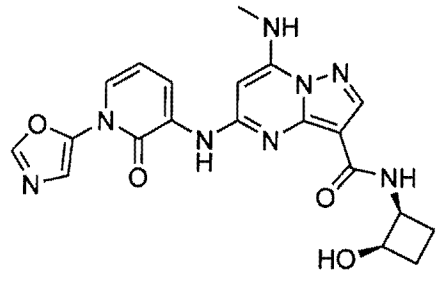
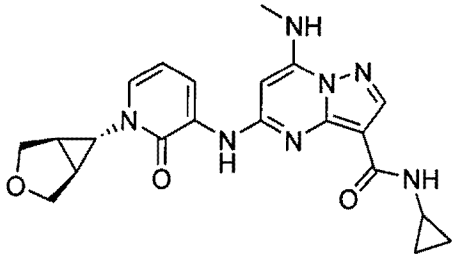
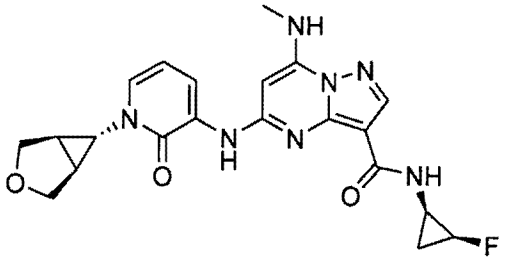
I-788	
I-789	
I-790	
I-791	

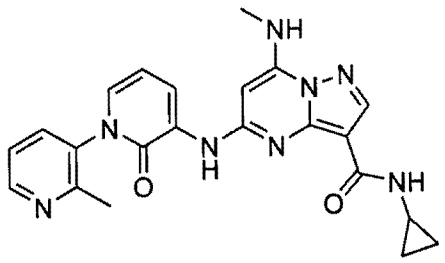
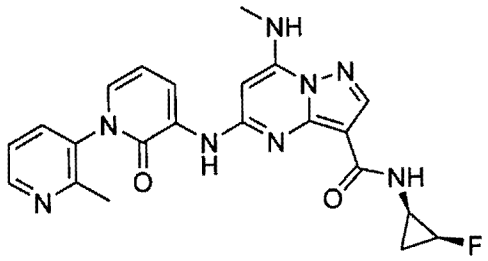
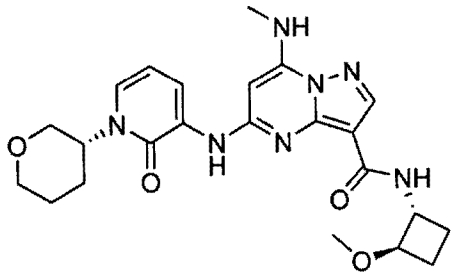
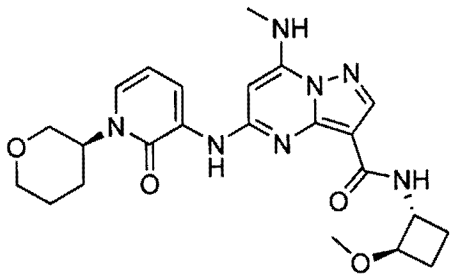
I-792	
I-793	
I-794	
I-795	

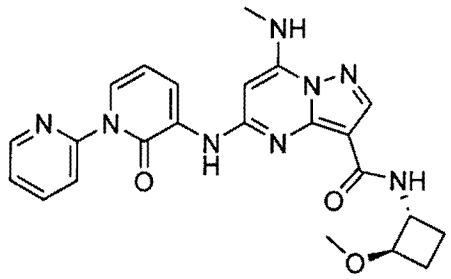
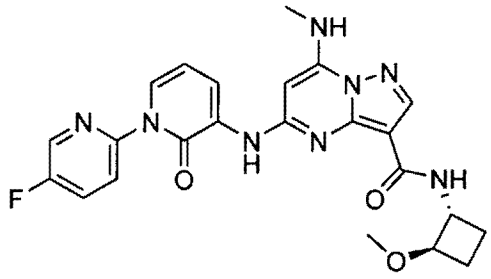
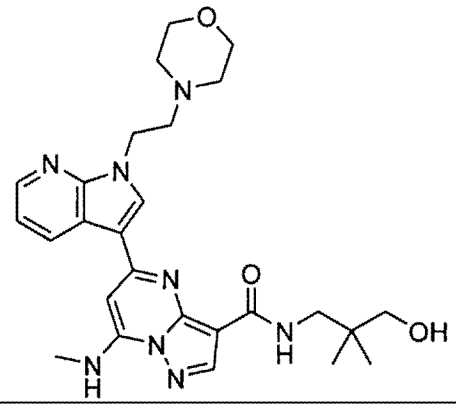
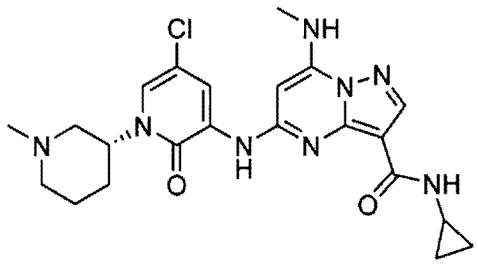
I-796	
I-797	
I-798	
I-799	

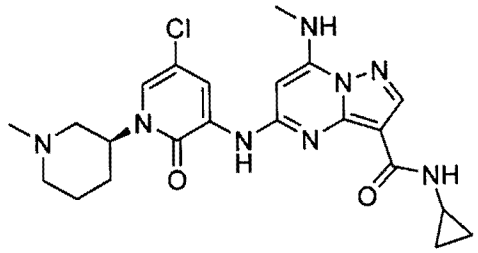
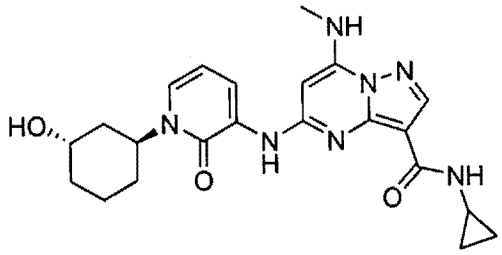
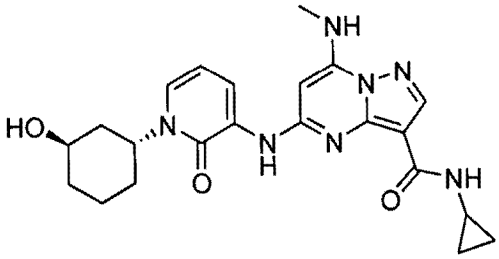
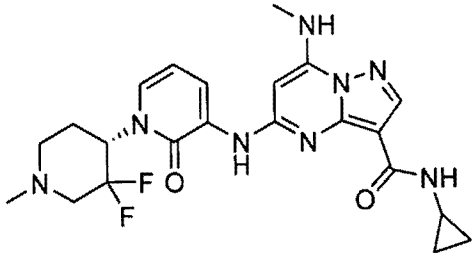
I-800	
I-801	
I-802	
I-803	

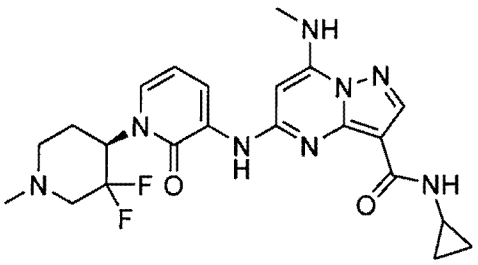
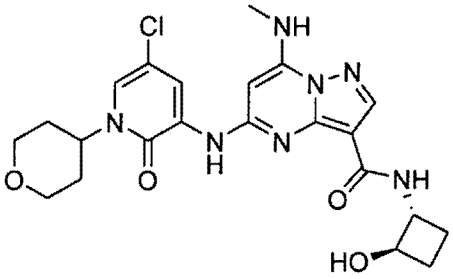
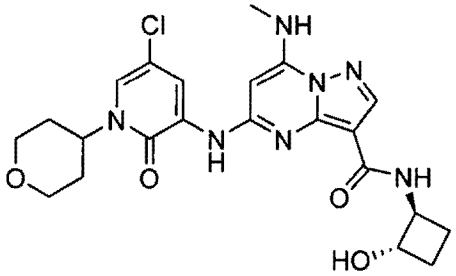
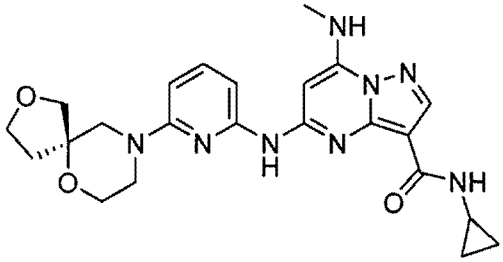
I-804	
I-805	
I-806	
I-807	

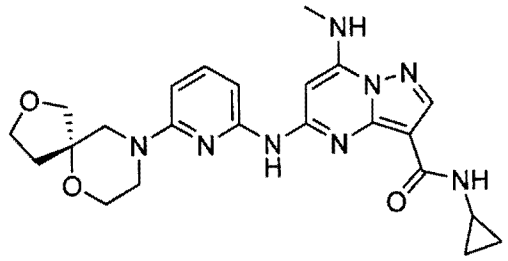
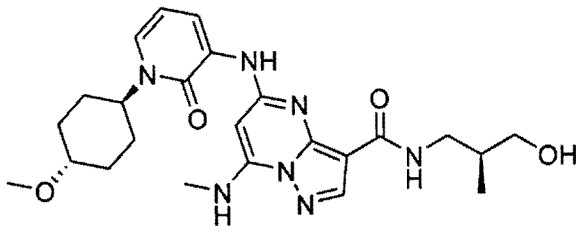
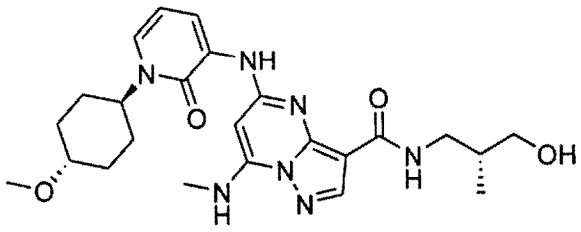
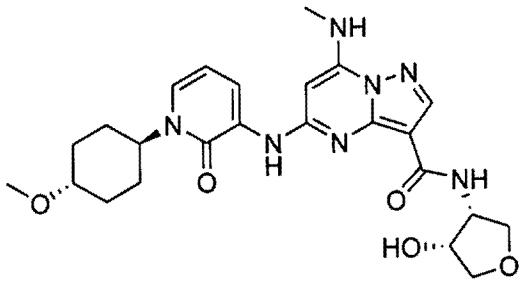
I-808	
I-809	
I-810	
I-811	

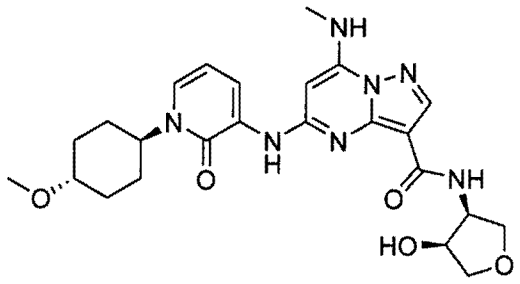
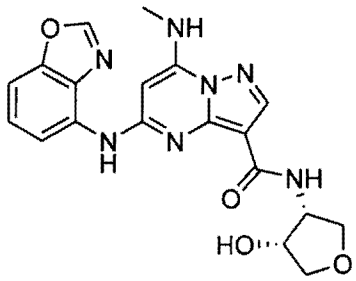
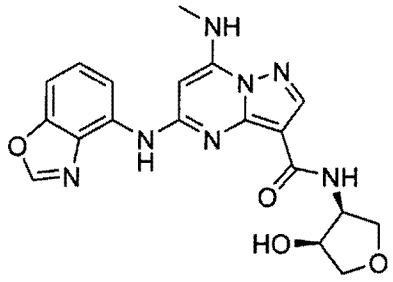
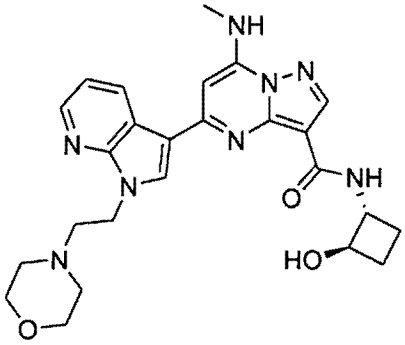
I-812	
I-813	
I-814	
I-815	

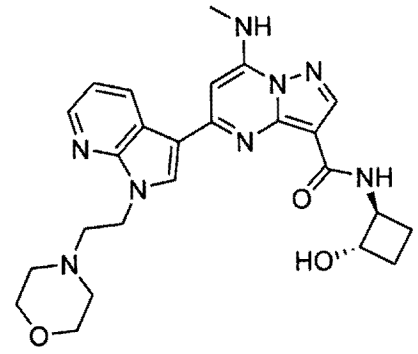
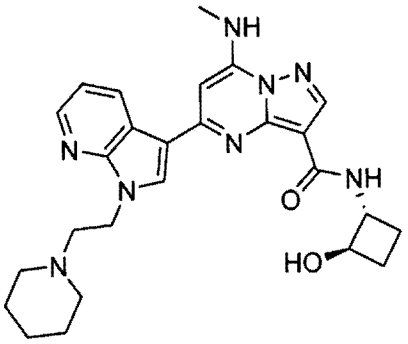
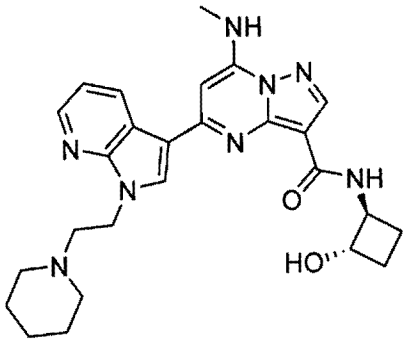
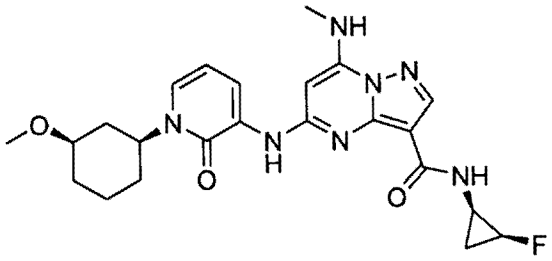
I-816	
I-817	
I-818	
I-819	

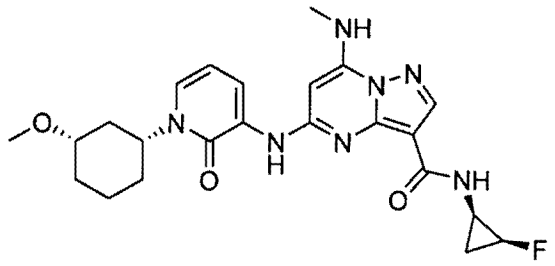
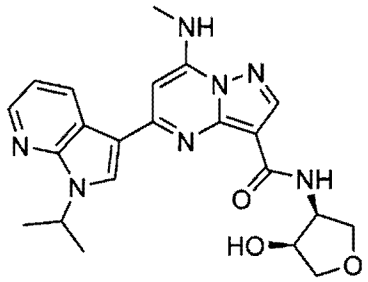
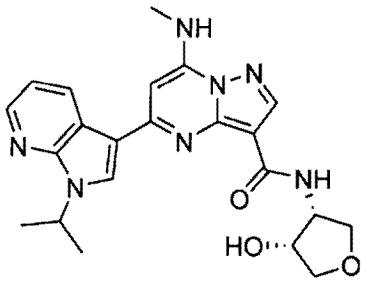
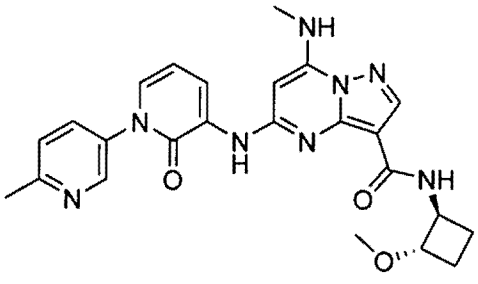
I-820	
I-821	
I-822	
I-823	

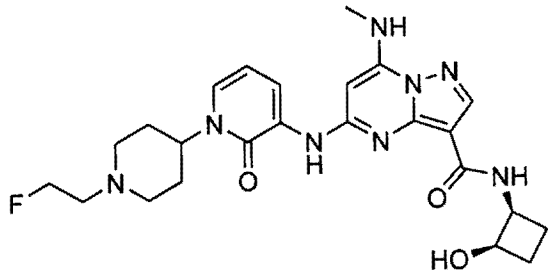
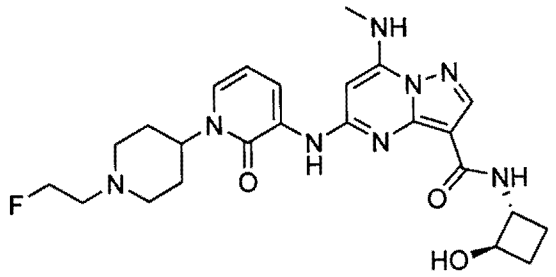
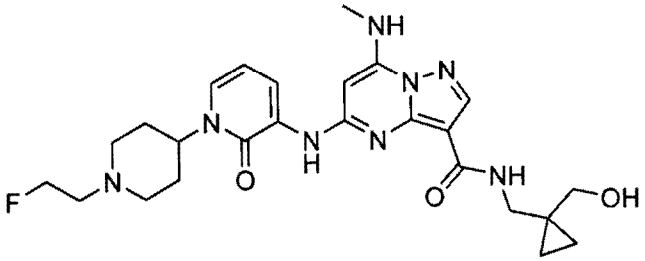
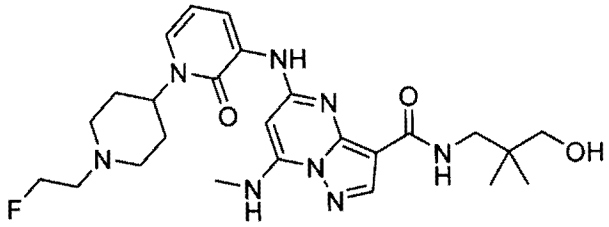
I-824	
I-825	
I-826	
I-827	

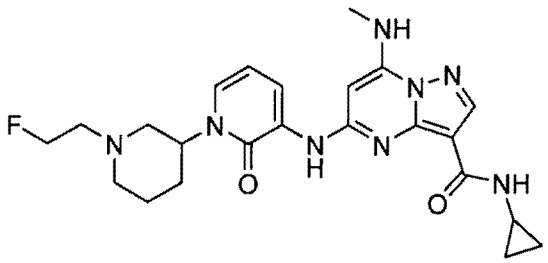
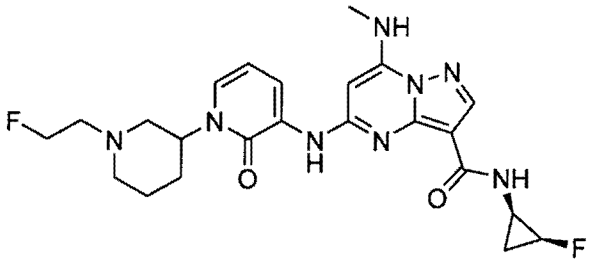
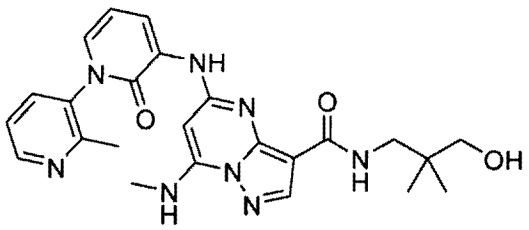
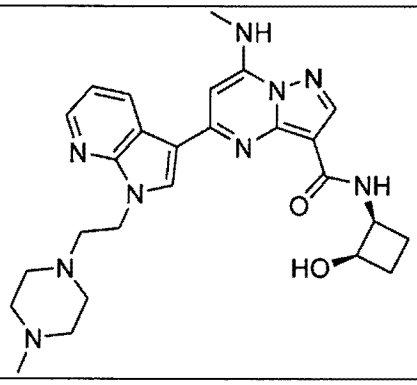
I-828	
I-829	
I-830	
I-831	

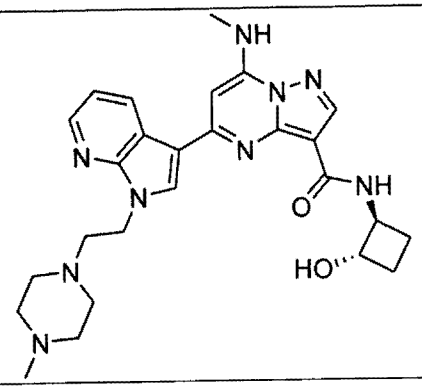
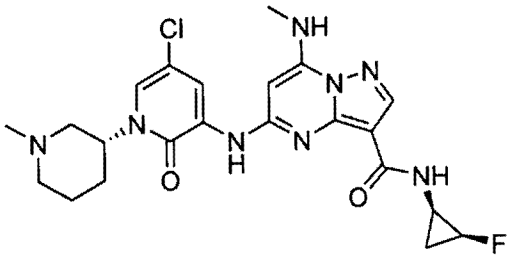
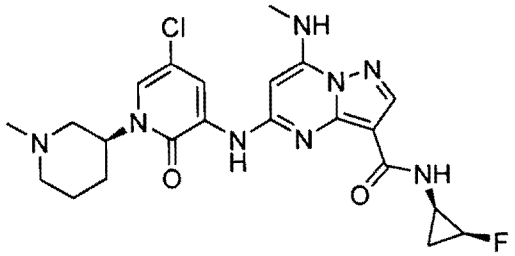
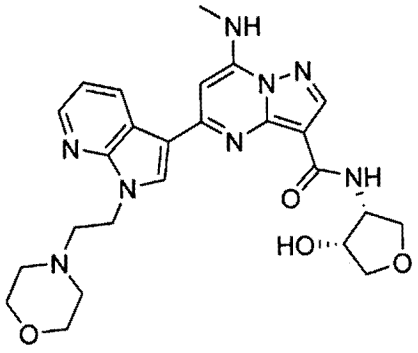
I-832	
I-833	
I-834	
I-835	

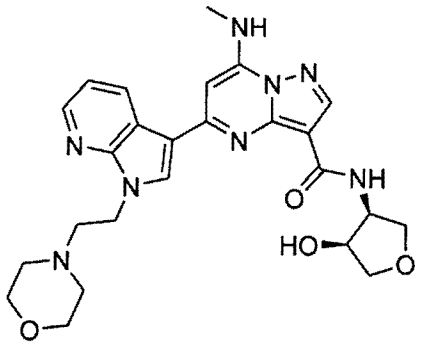
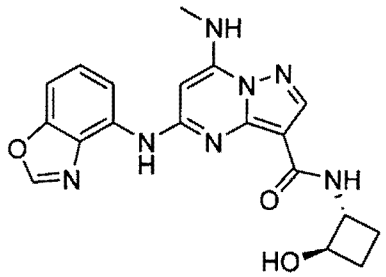
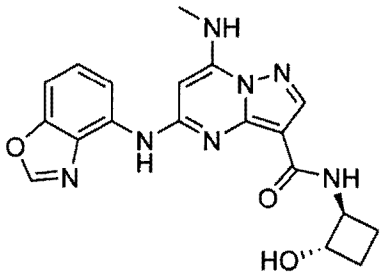
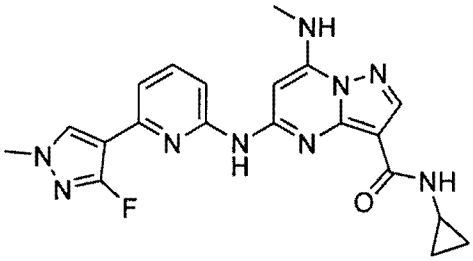
I-836	
I-837	
I-838	
I-839	

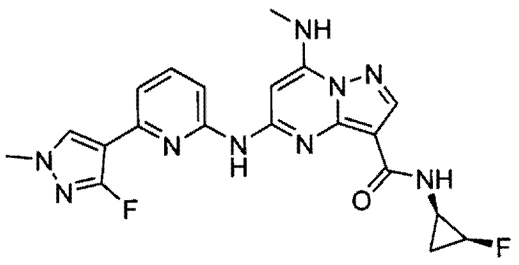
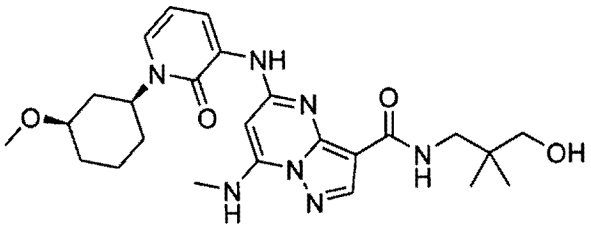
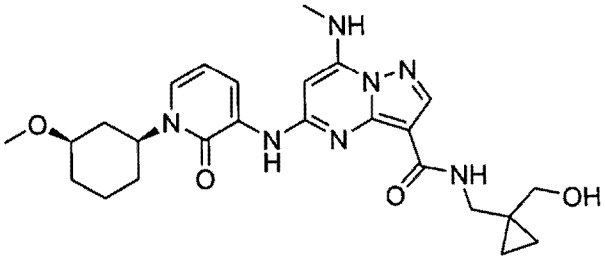
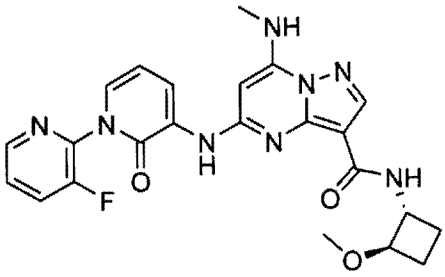
I-840	
I-841	
I-842	
I-843	

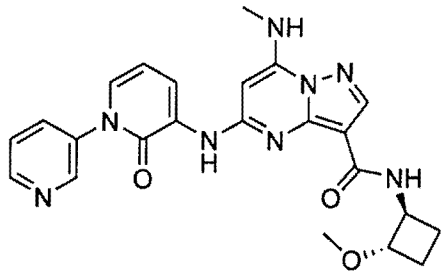
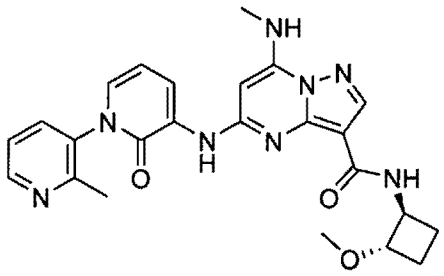
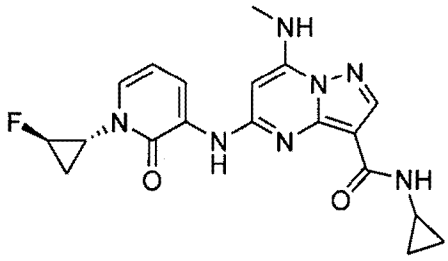
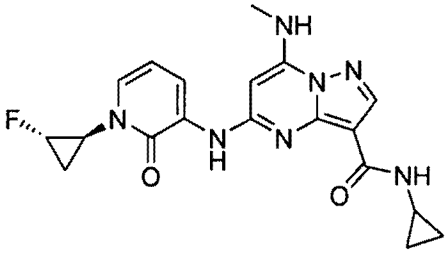
I-844	
I-845	
I-846	
I-847	

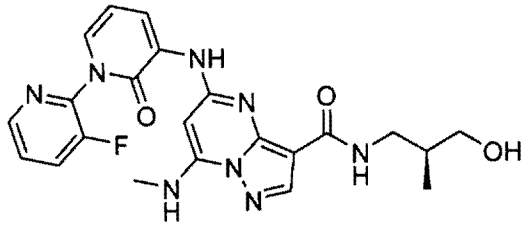
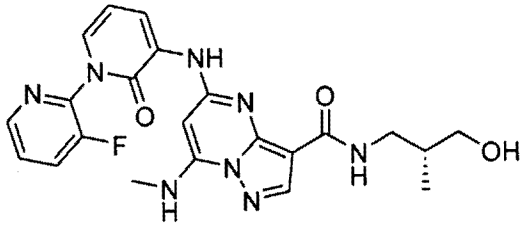
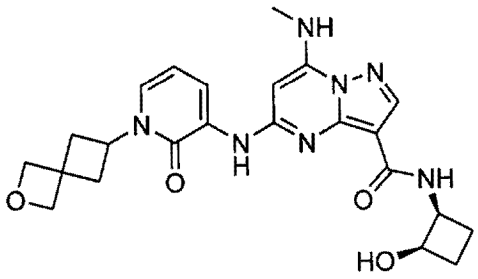
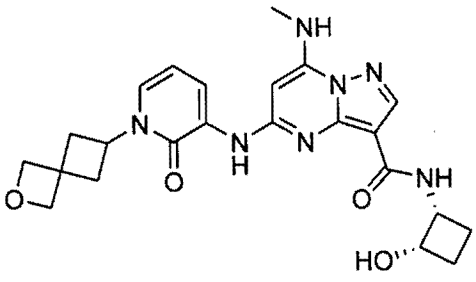
I-848	
I-849	
I-850	
I-851	

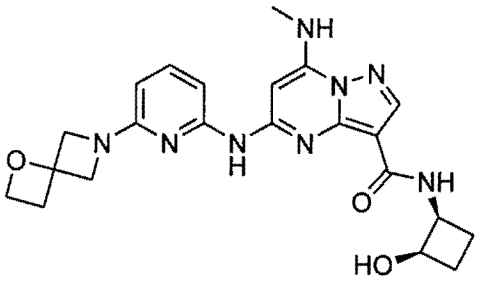
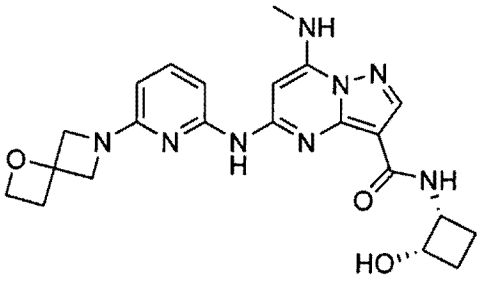
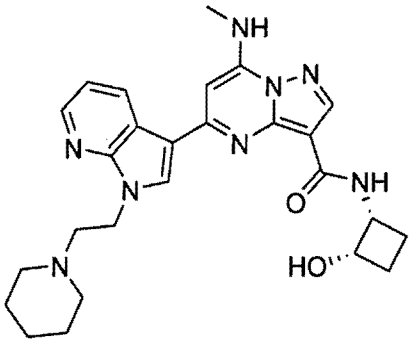
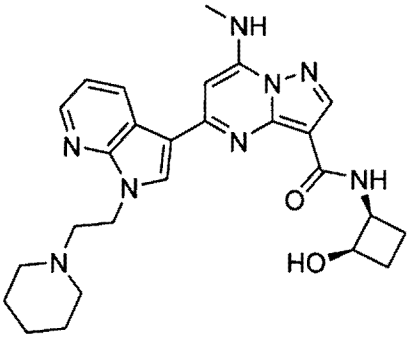
I-852	
I-853	
I-854	
I-855	

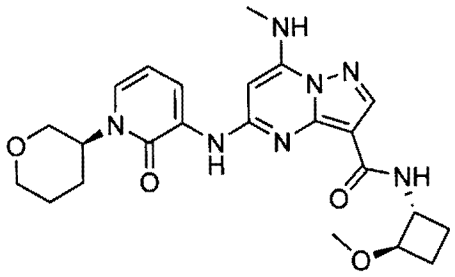
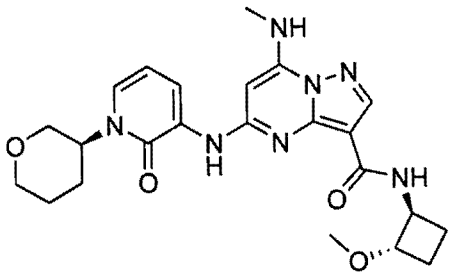
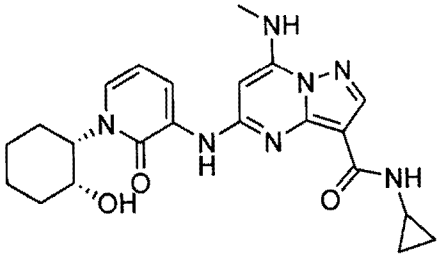
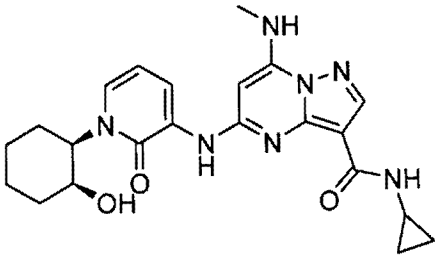
I-856	
I-857	
I-858	
I-859	

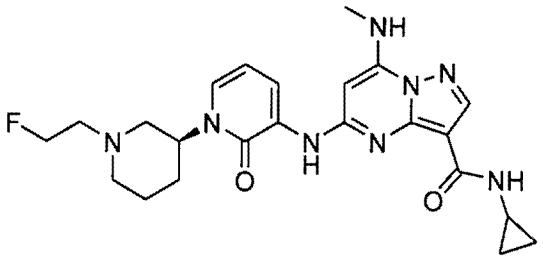
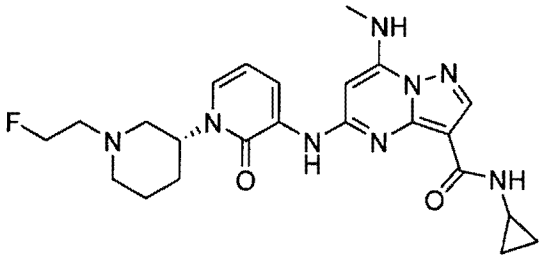
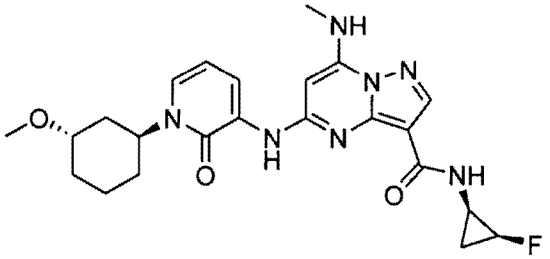
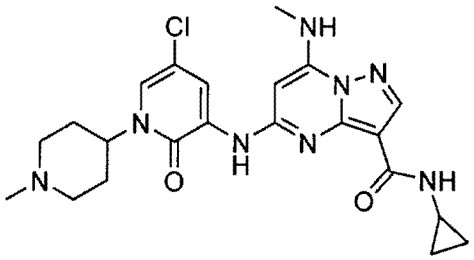
I-860	
I-861	
I-862	
I-863	

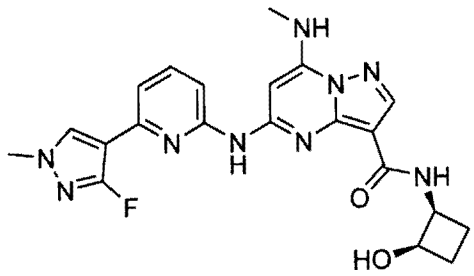
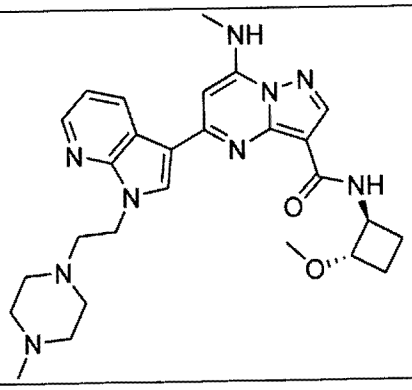
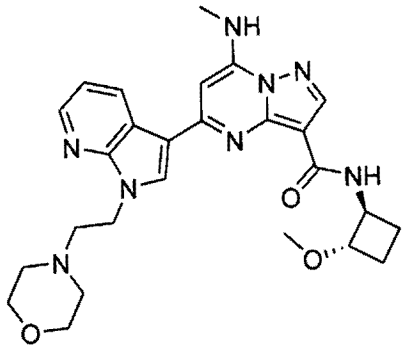
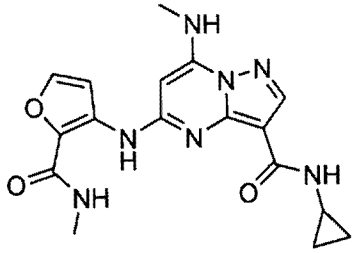
I-864	
I-865	
I-866	
I-867	

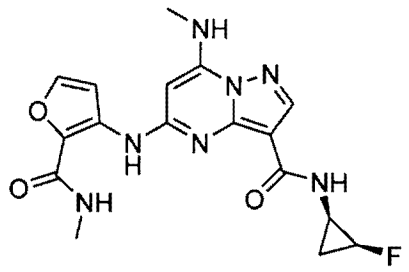
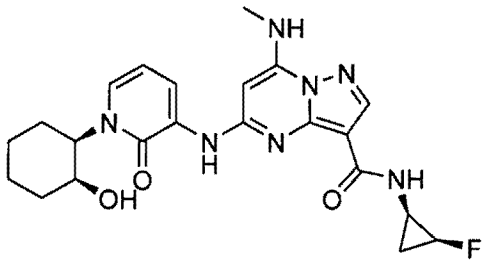
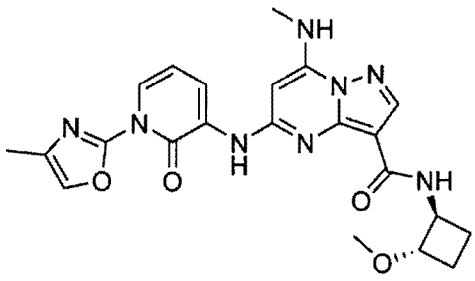
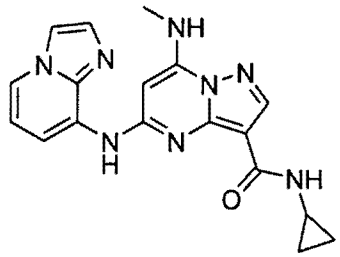
I-868	
I-869	
I-870	
I-871	

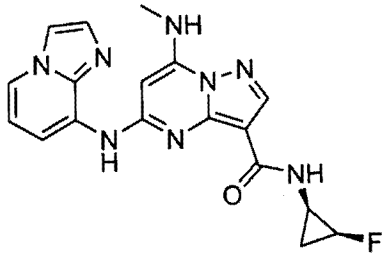
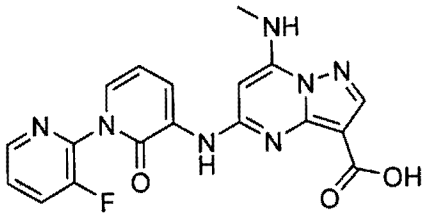
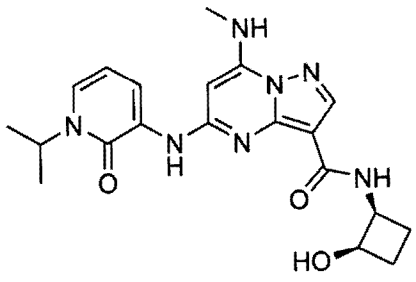
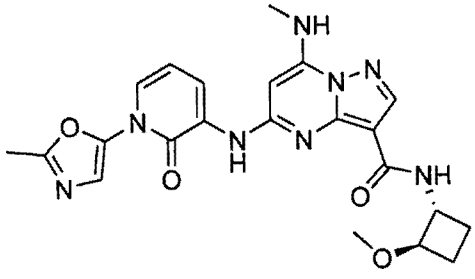
I-872	
I-873	
I-874	
I-875	

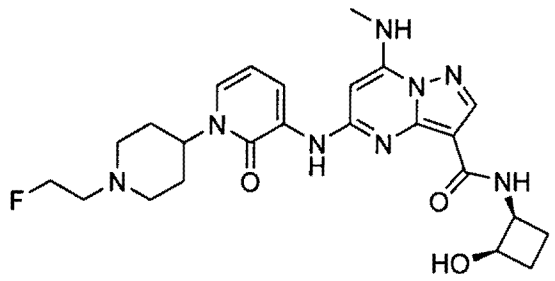
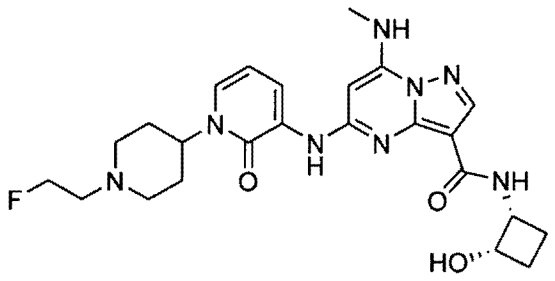
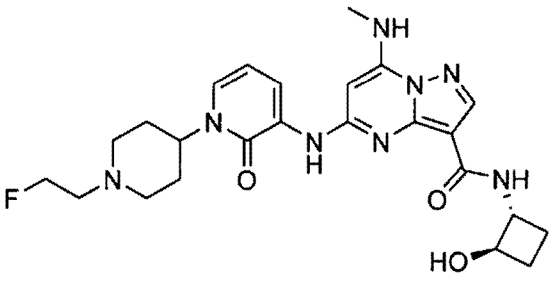
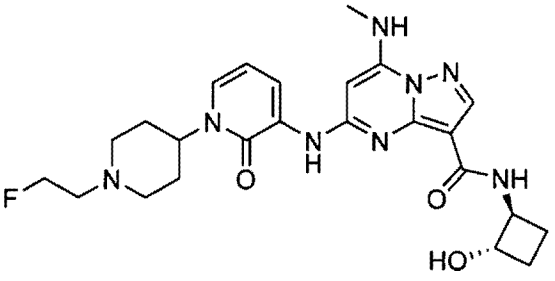
I-876	
I-877	
I-878	
I-879	

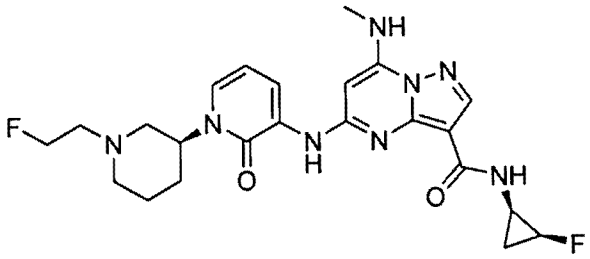
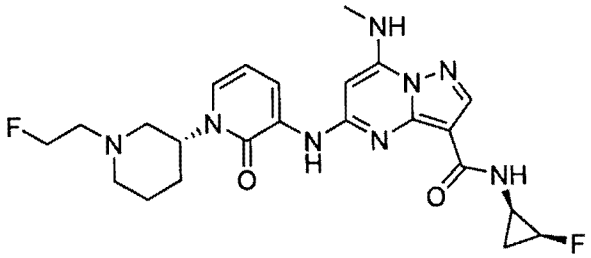
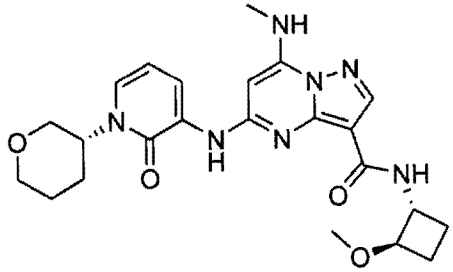
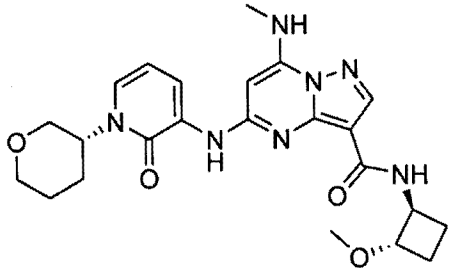
I-880	
I-881	
I-882	
I-883	

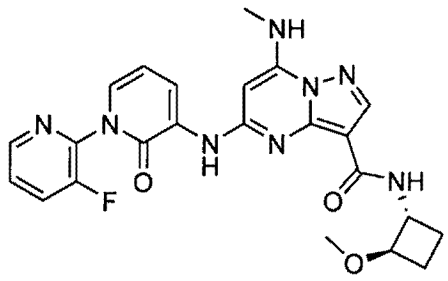
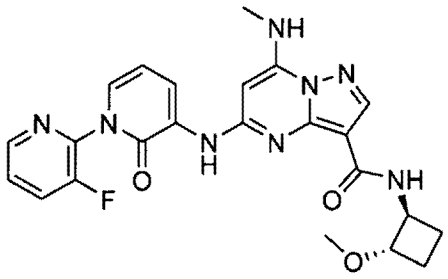
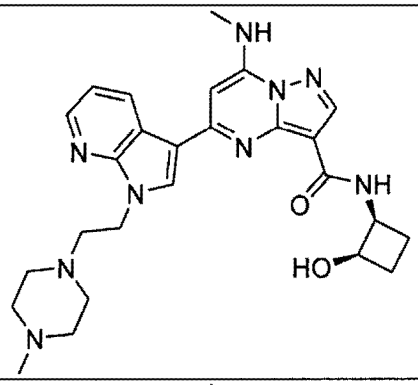
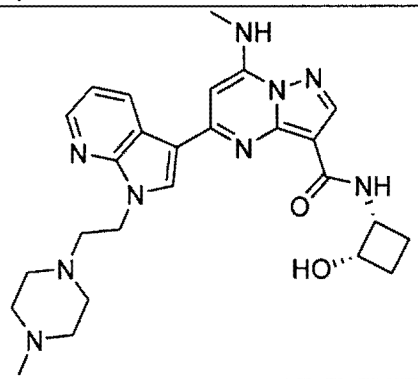
I-884	
I-885	
I-886	
I-887	

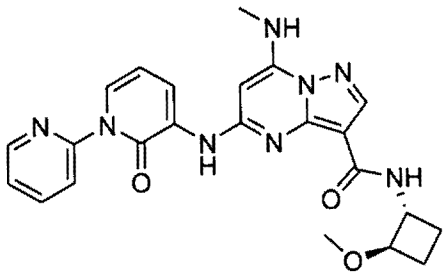
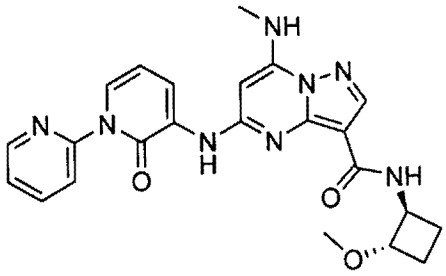
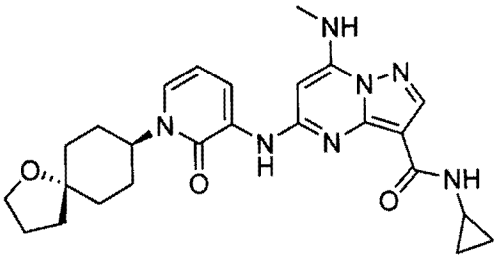
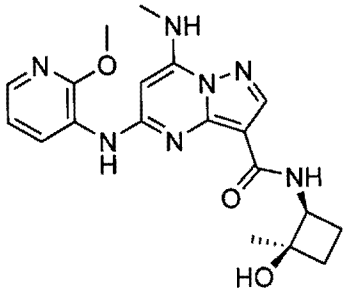
I-888	
I-889	
I-890	
I-891	

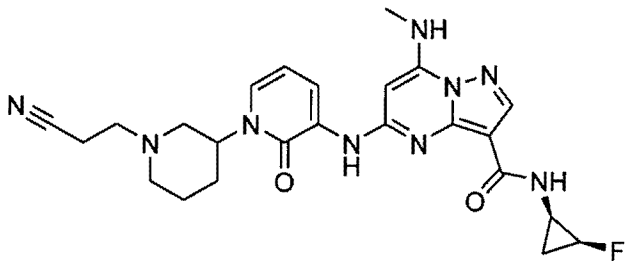
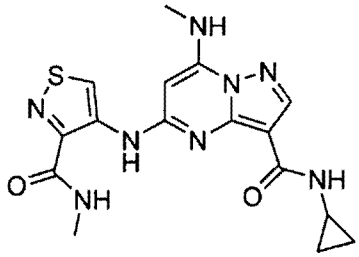
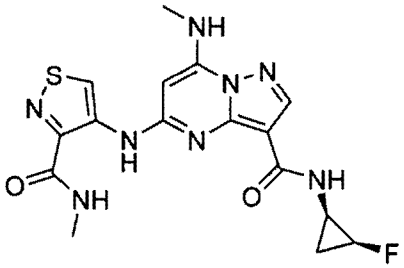
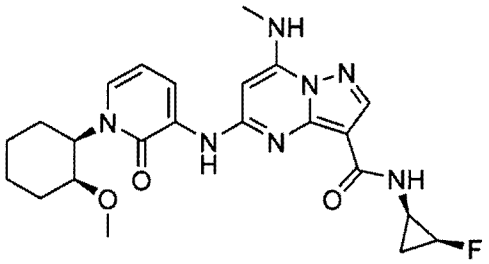
I-892	
I-893	
I-894	
I-895	

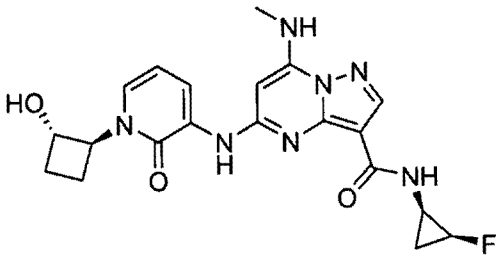
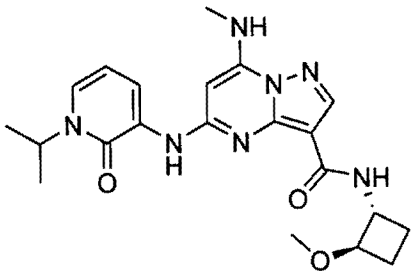
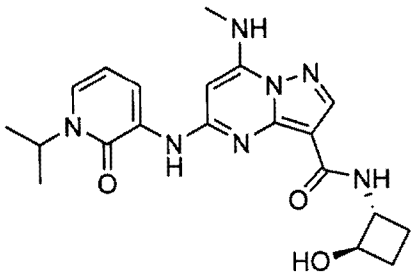
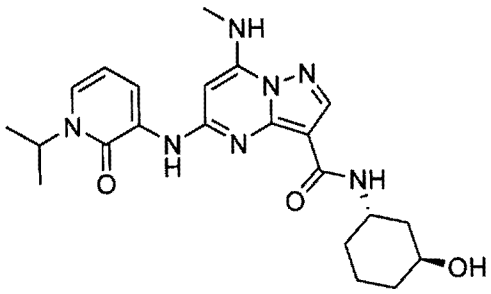
I-896	
I-897	
I-898	
I-899	

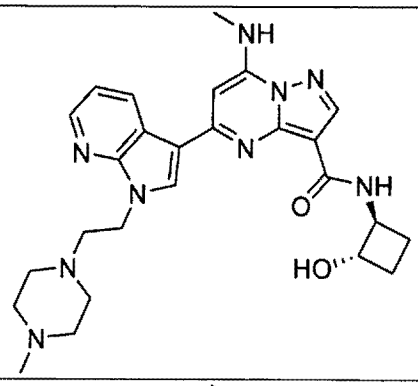
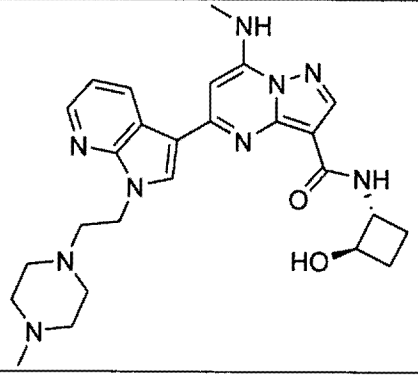
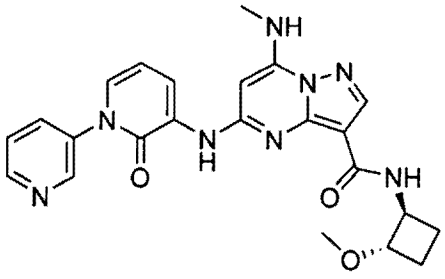
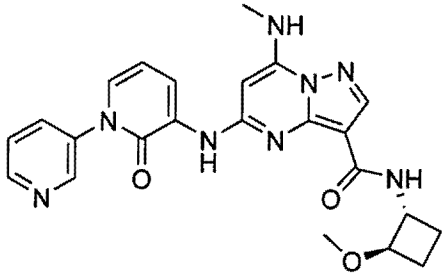
I-900	
I-901	
I-902	
I-903	

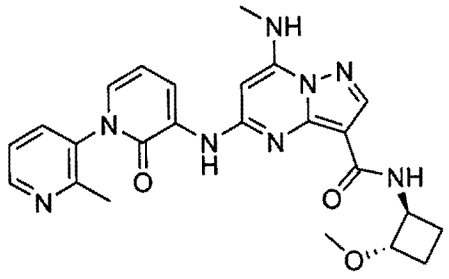
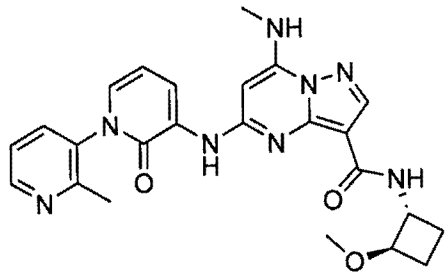
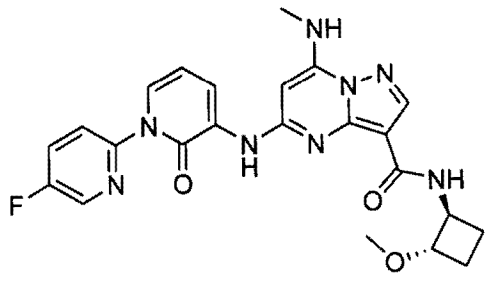
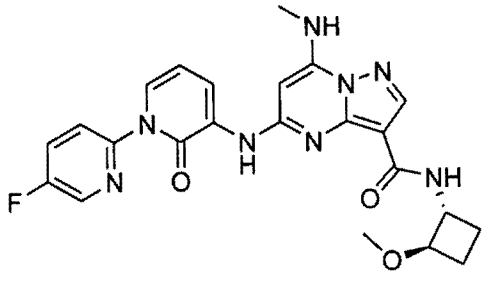
I-904	
I-905	
I-906	
I-907	

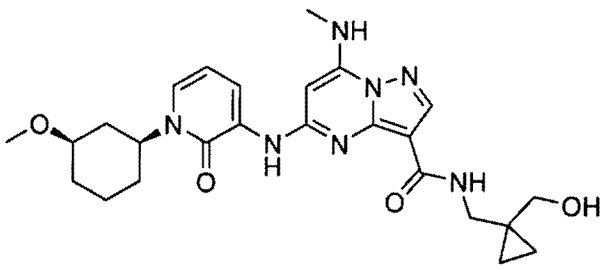
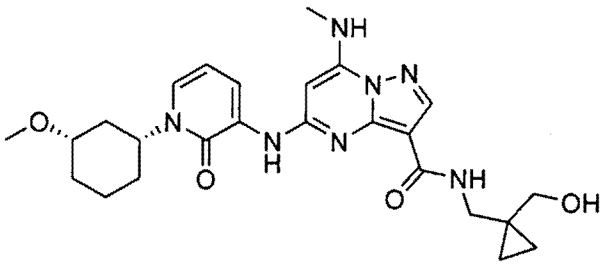
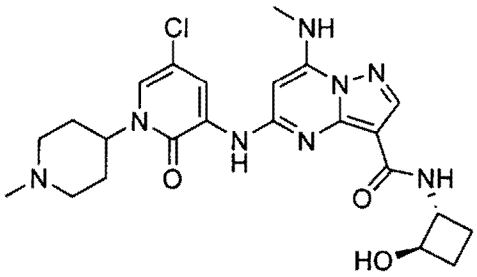
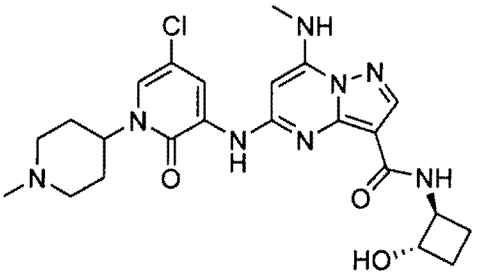
I-908	
I-909	
I-910	
I-911	

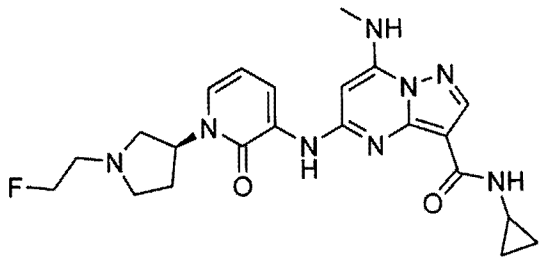
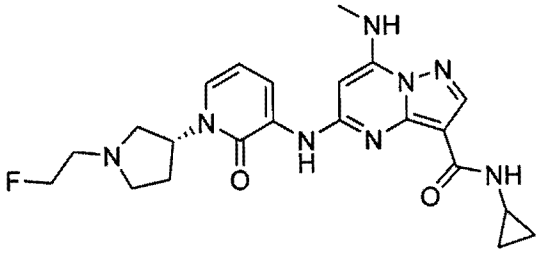
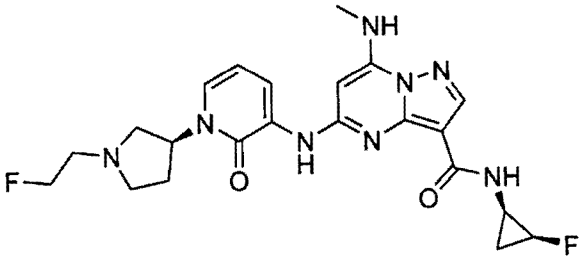
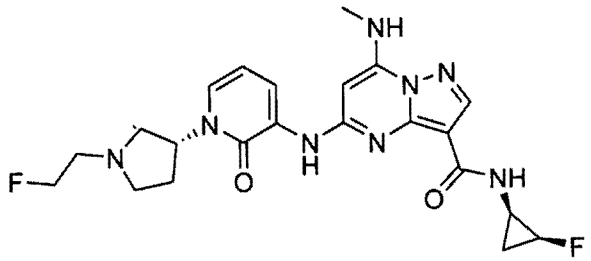
I-912	
I-913	
I-914	
I-915	

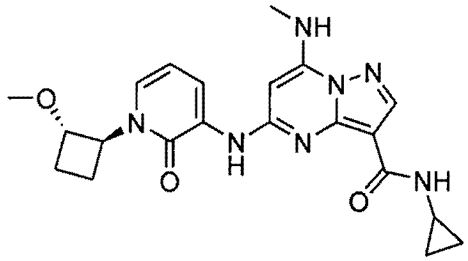
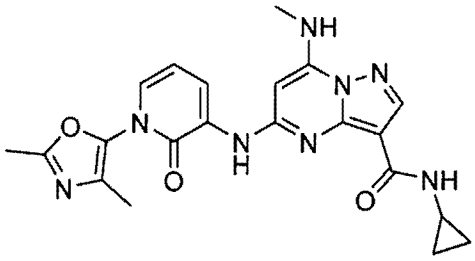
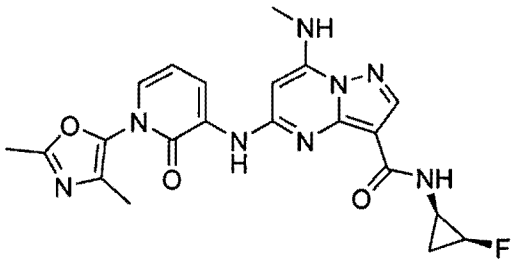
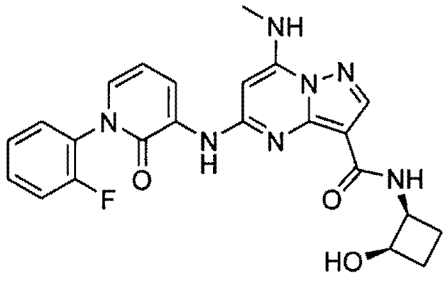
I-916	
I-917	
I-918	
I-919	

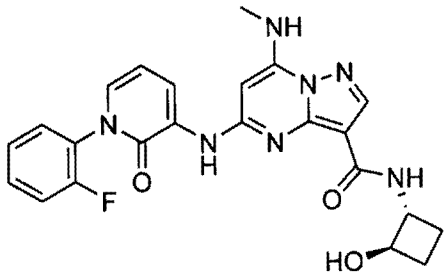
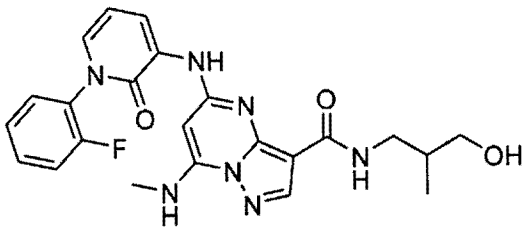
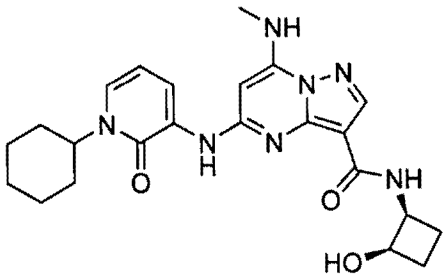
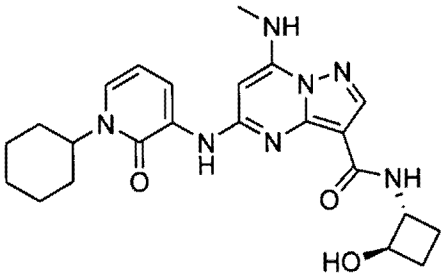
I-920	
I-921	
I-922	
I-923	

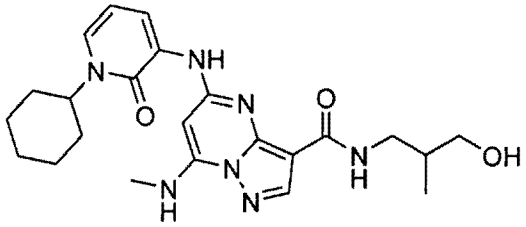
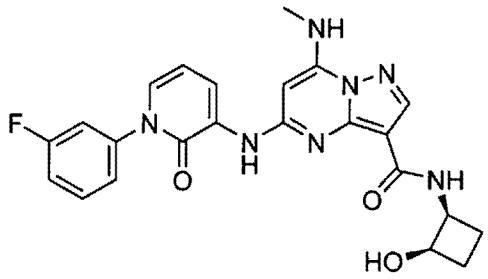
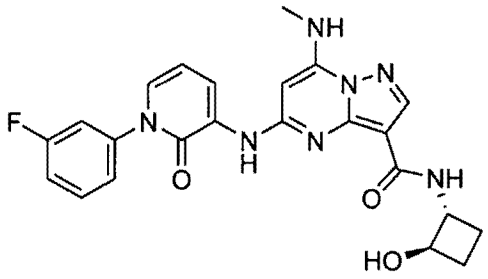
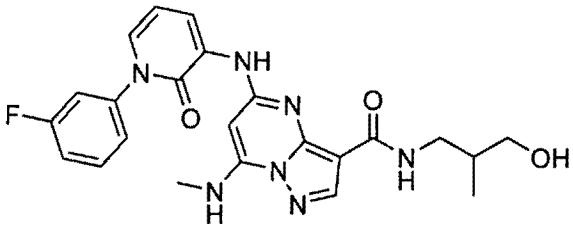
I-924	
I-925	
I-926	
I-927	

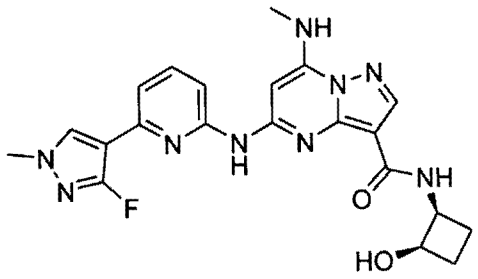
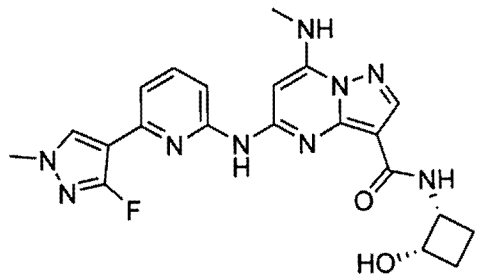
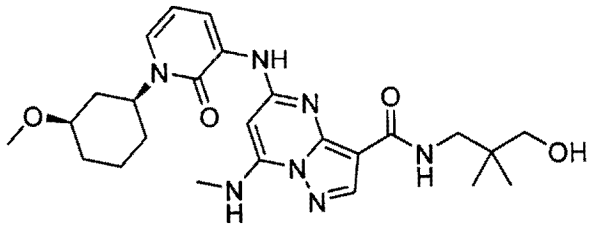
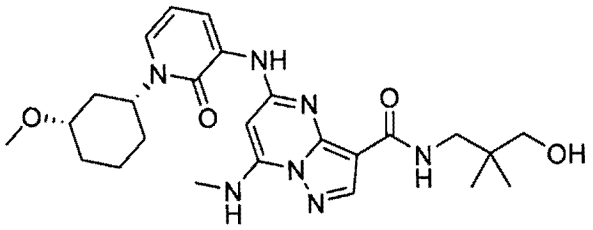
I-928	
I-929	
I-930	
I-931	

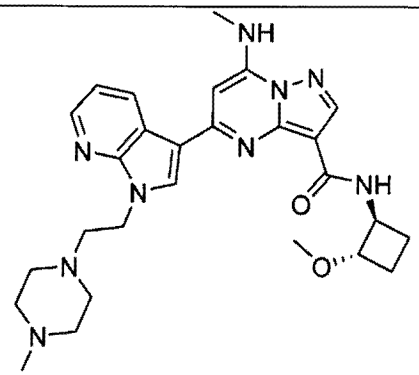
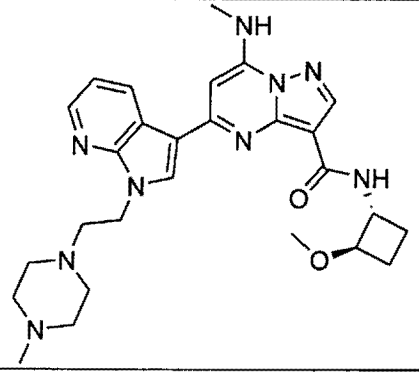
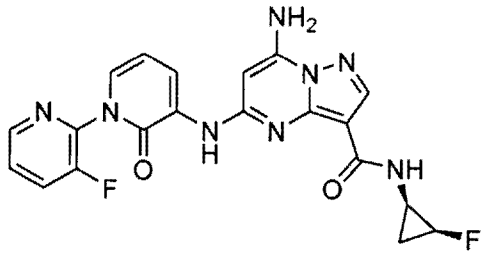
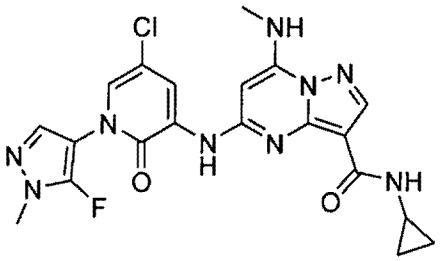
I-932	
I-933	
I-934	
I-935	

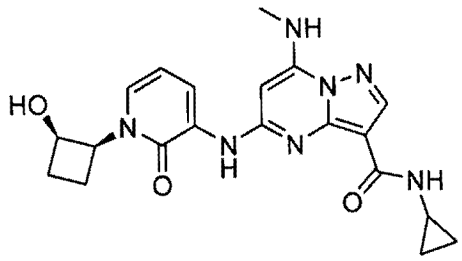
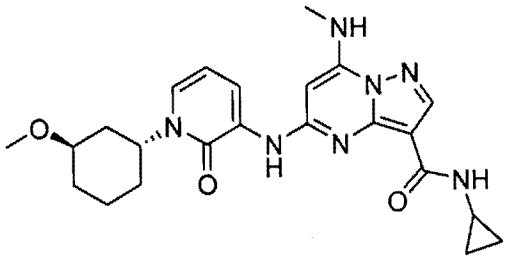
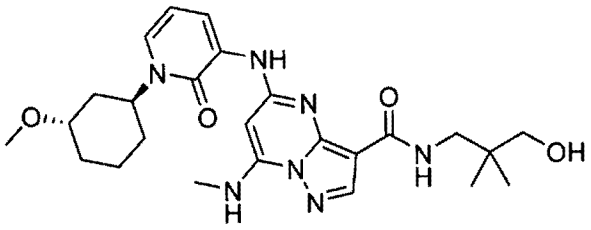
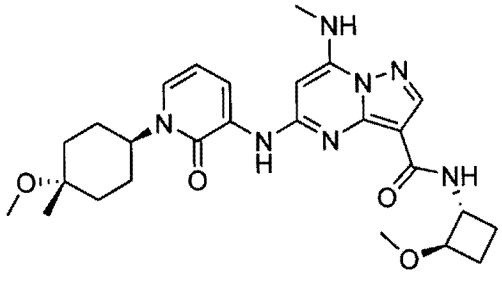
I-936	
I-937	
I-938	
I-939	

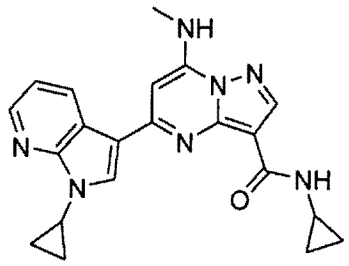
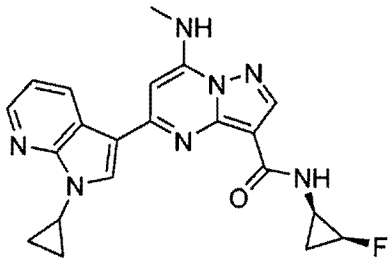
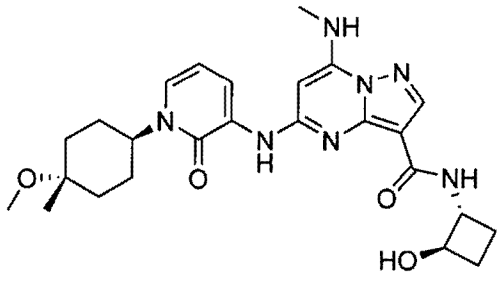
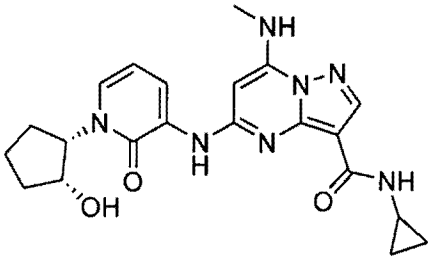
I-940	
I-941	
I-942	
I-943	

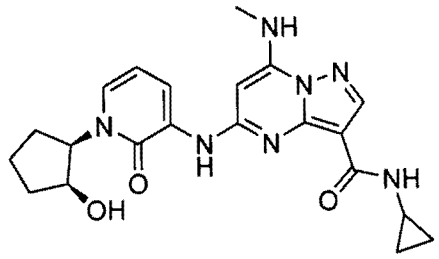
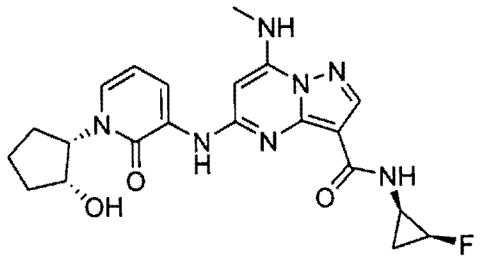
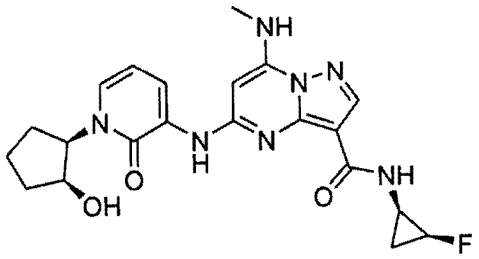
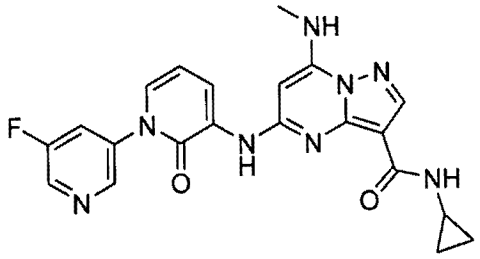
I-944	
I-945	
I-946	
I-947	

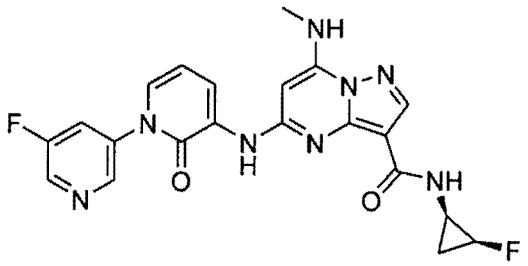
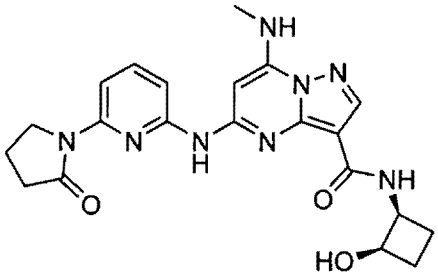
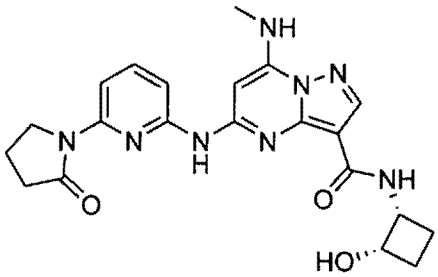
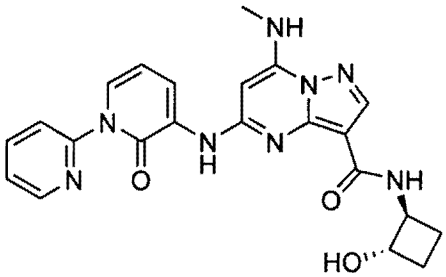
I-948	
I-949	
I-950	
I-951	

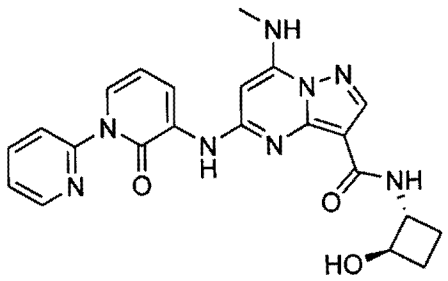
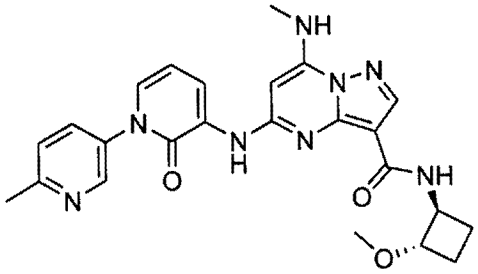
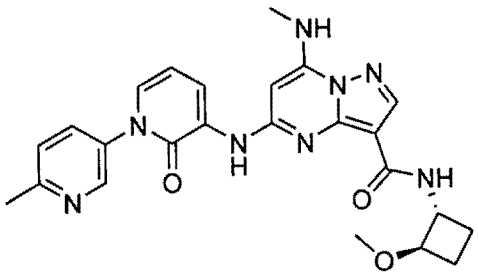
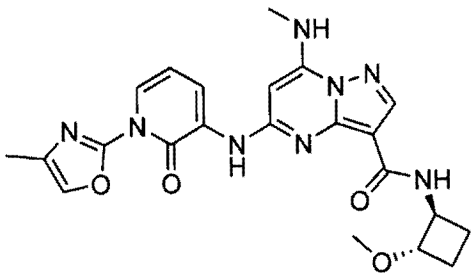
I-952	
I-953	
I-954	
I-955	

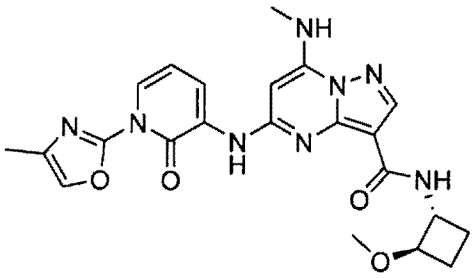
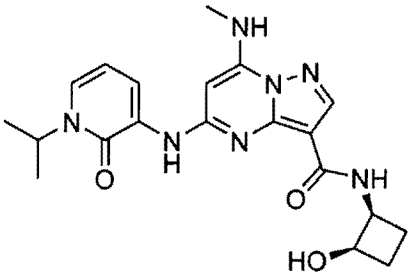
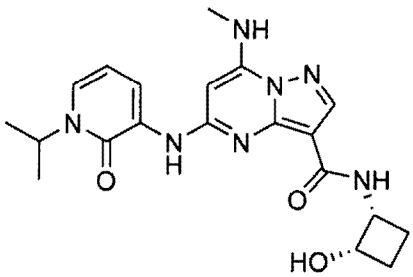
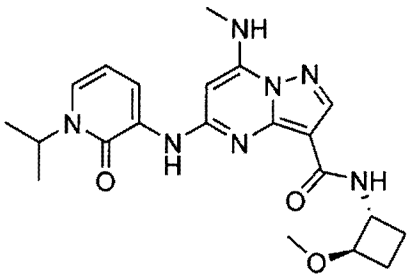
I-956	
I-957	
I-958	
I-959	

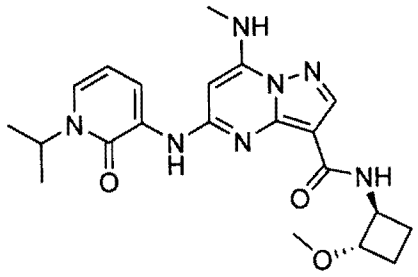
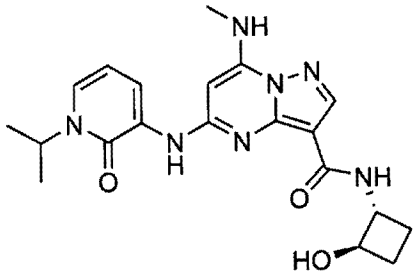
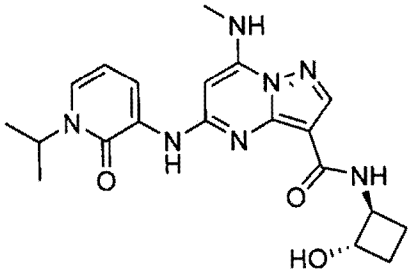
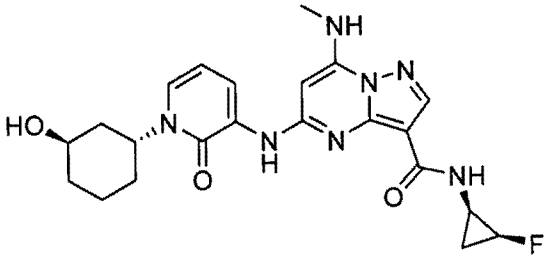
I-960	
I-961	
I-962	
I-963	

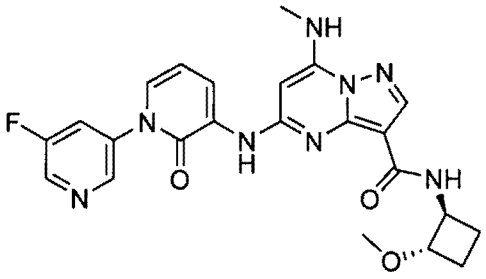
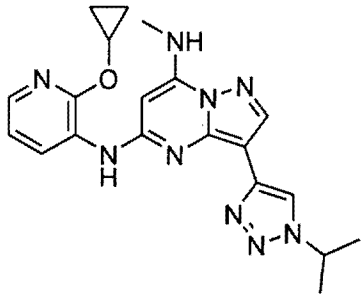
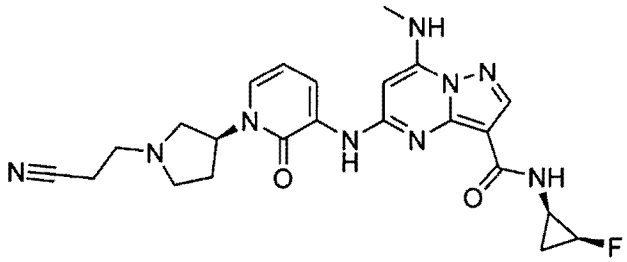
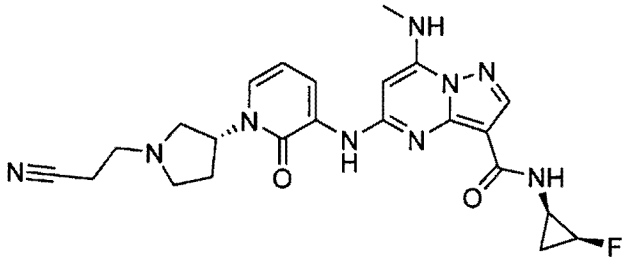
I-964	
I-965	
I-966	
I-967	

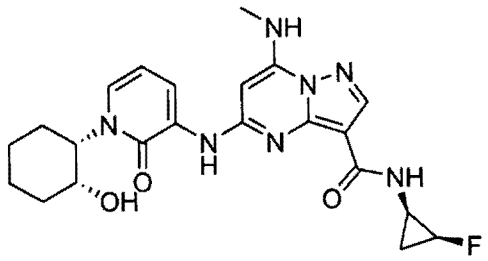
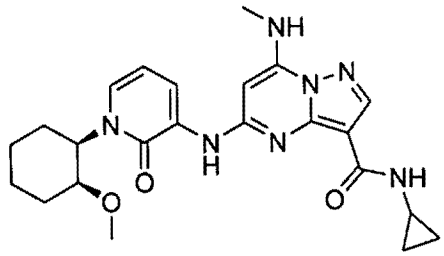
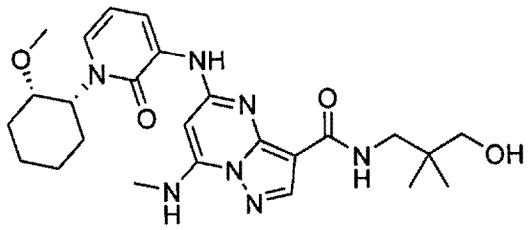
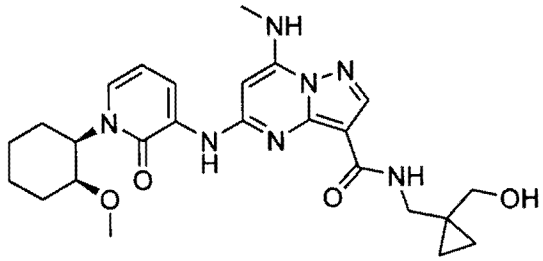
I-968	
I-969	
I-970	
I-971	

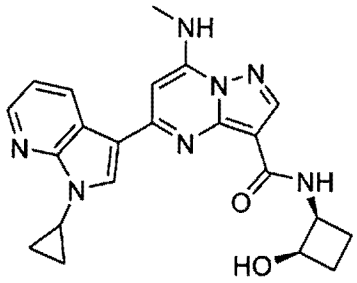
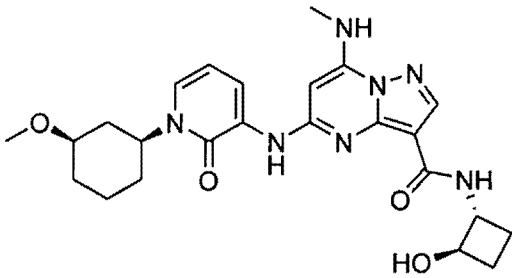
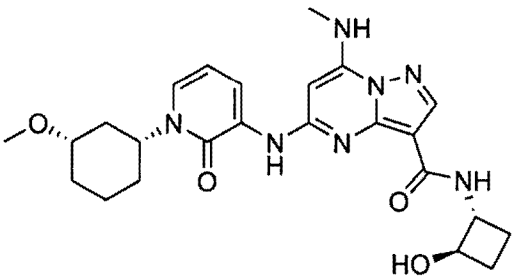
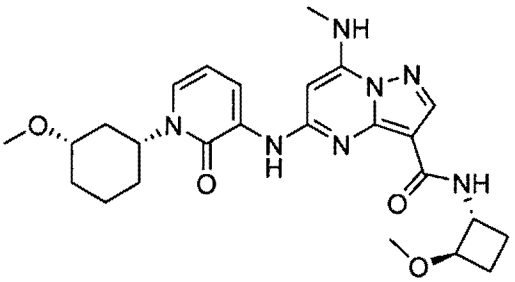
I-972	
I-973	
I-974	
I-975	

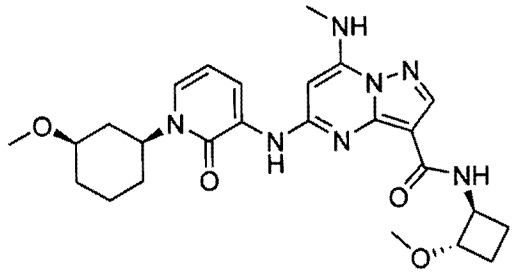
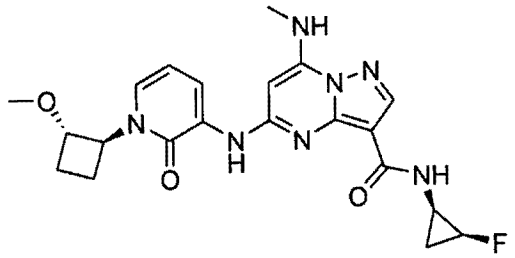
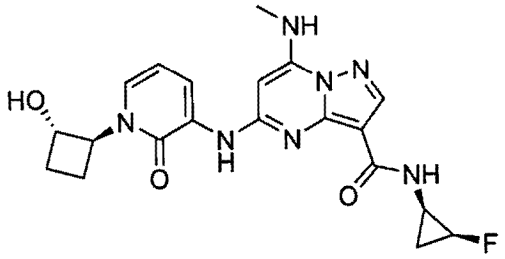
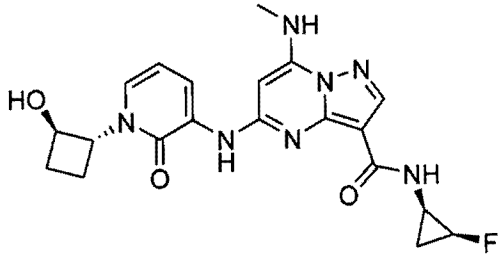
I-976	
I-977	
I-978	
I-979	

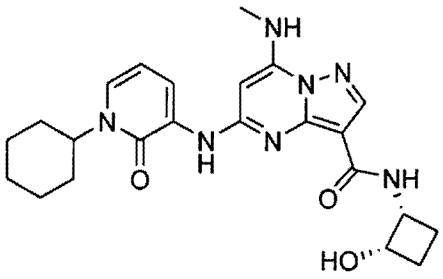
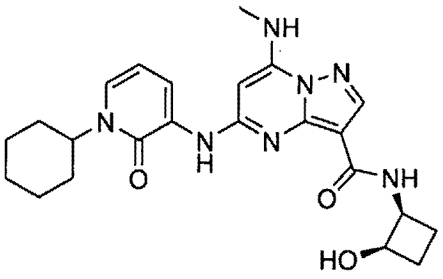
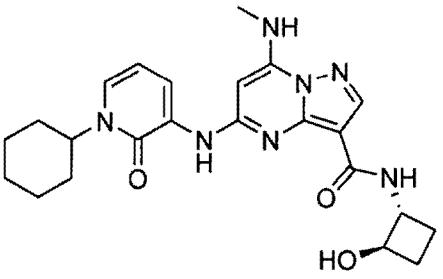
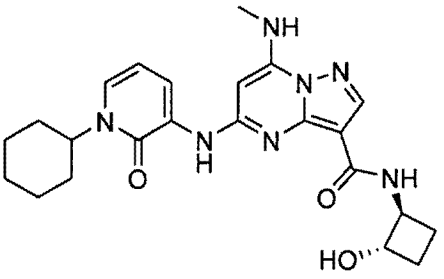
I-980	
I-981	
I-982	
I-983	

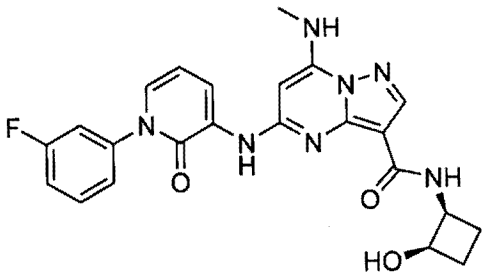
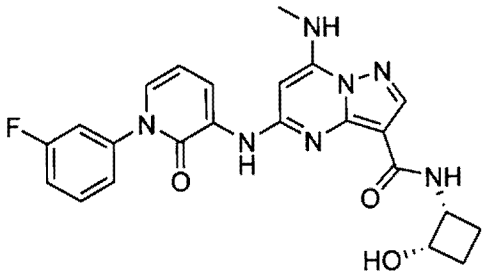
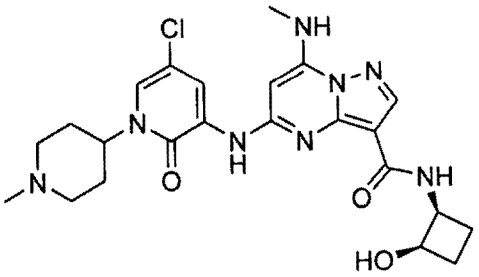
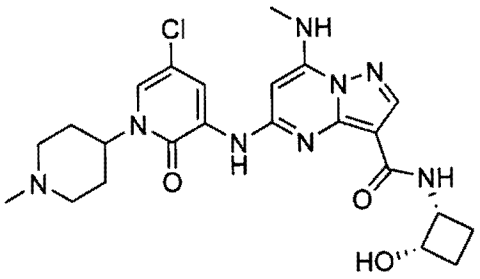
I-984	
I-985	
I-986	
I-987	

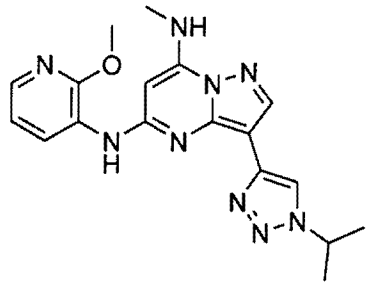
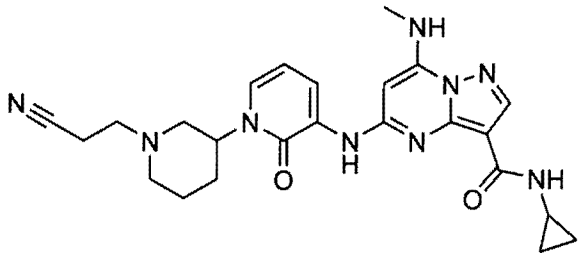
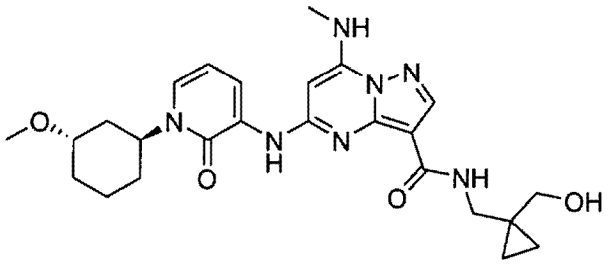
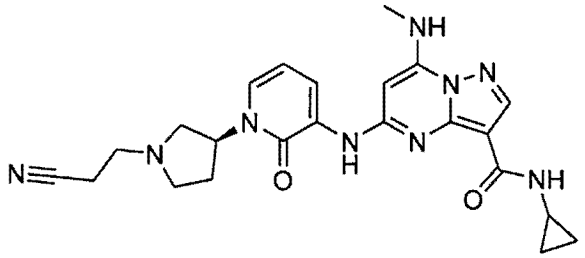
I-988	
I-989	
I-990	
I-991	

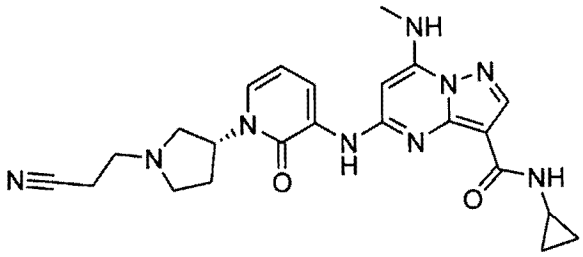
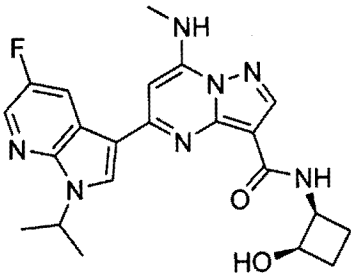
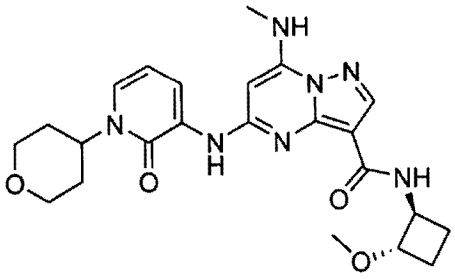
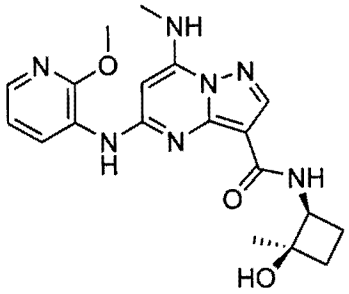
I-992	
I-993	
I-994	
I-995	

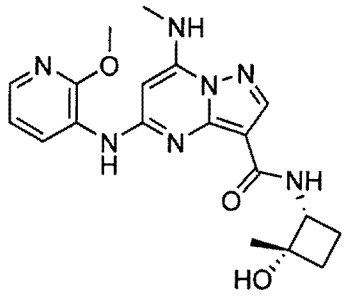
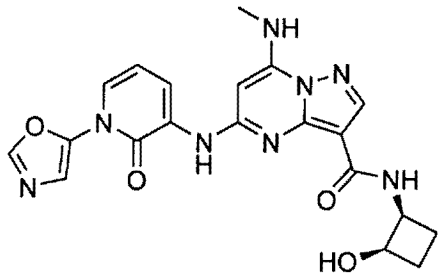
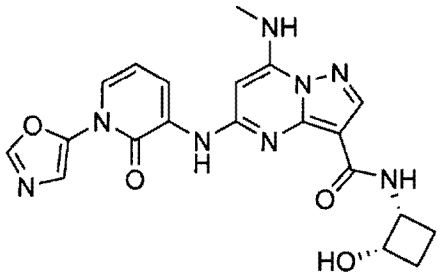
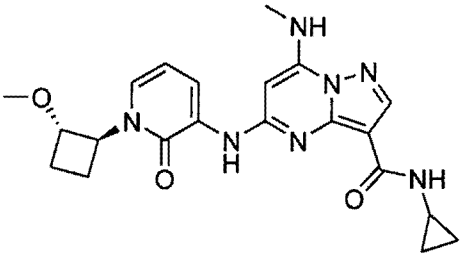
I-996	
I-997	
I-998	
I-999	

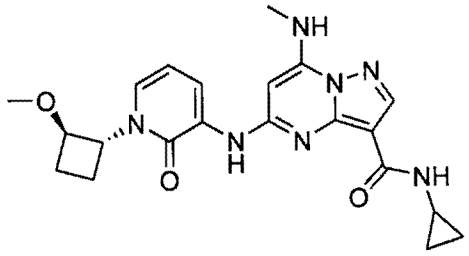
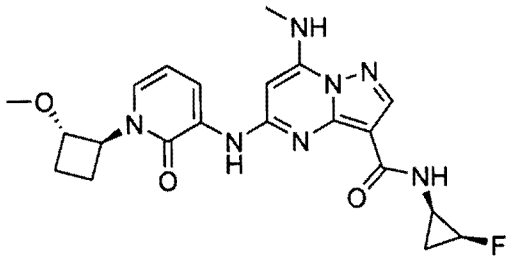
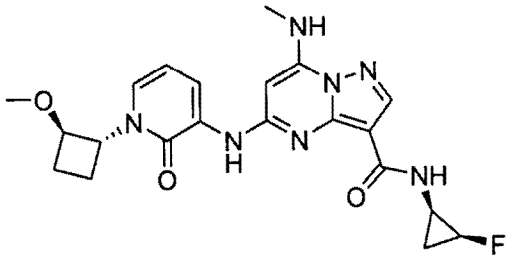
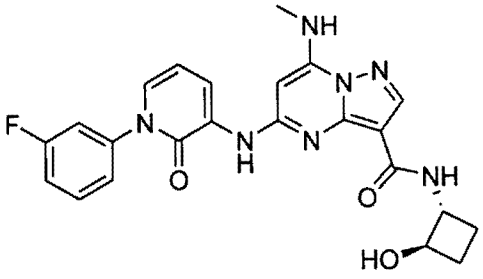
I-1000	
I-1001	
I-1002	
I-1003	

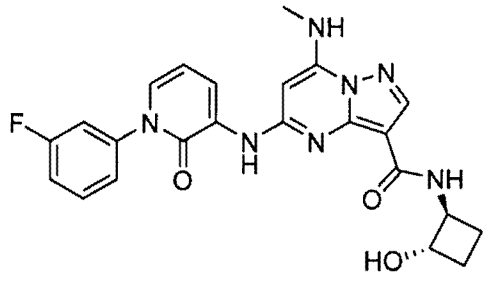
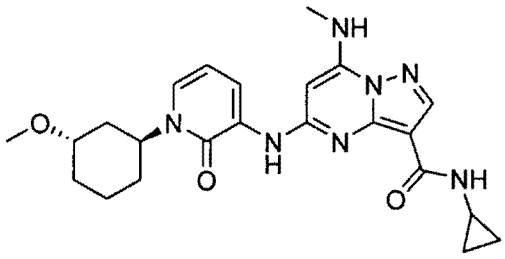
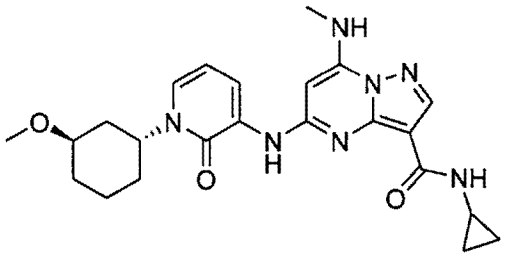
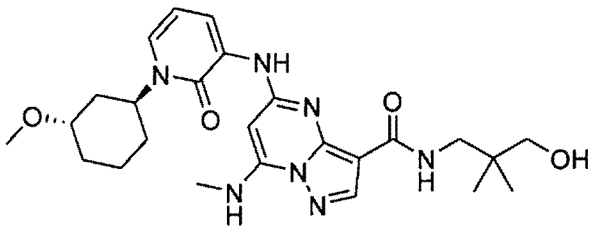
I-1004	
I-1005	
I-1006	
I-1007	

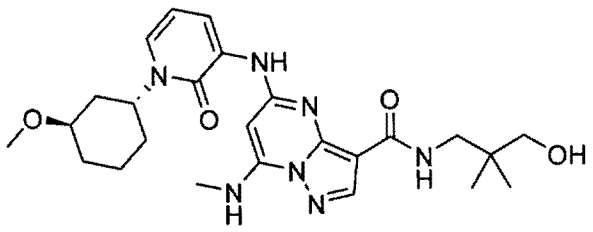
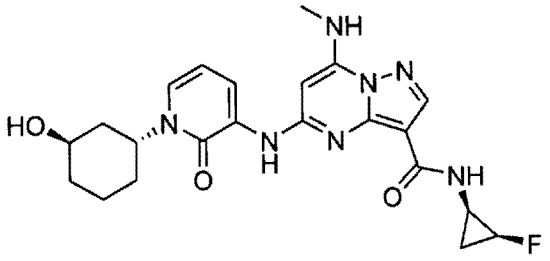
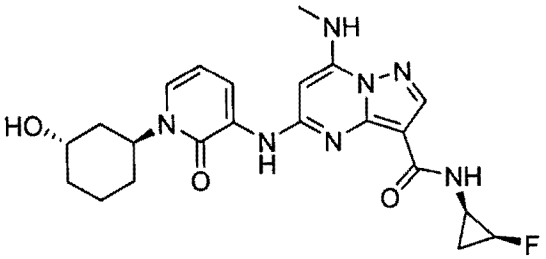
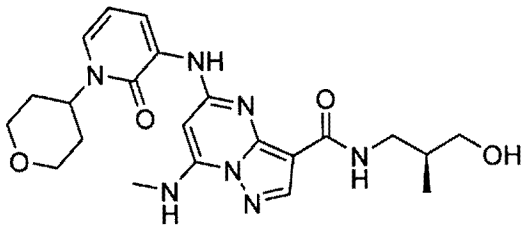
I-1008	
I-1009	
I-1010	
I-1011	

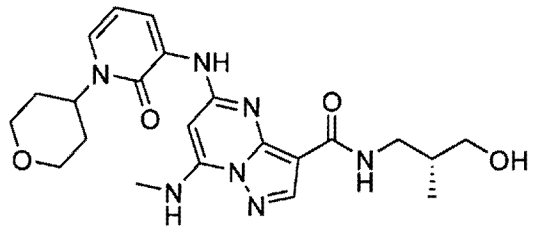
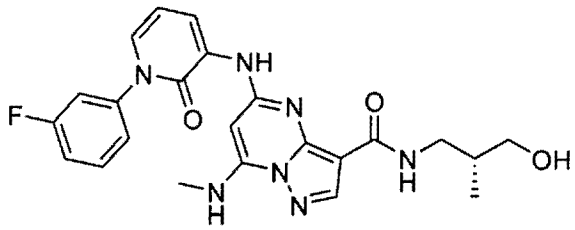
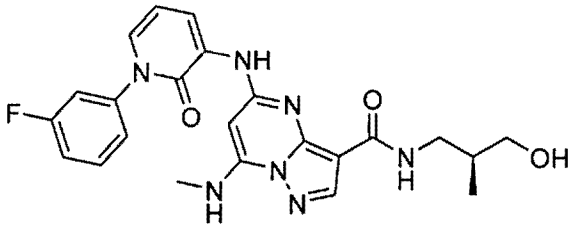
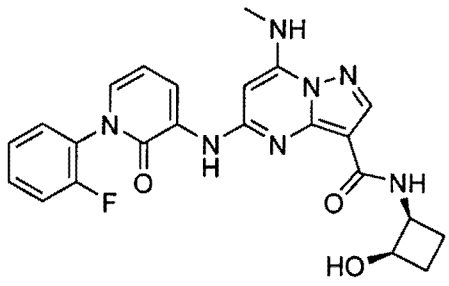
I-1012	
I-1013	
I-1014	
I-1015	

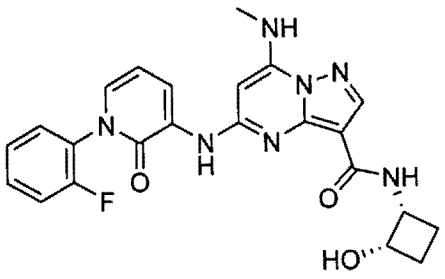
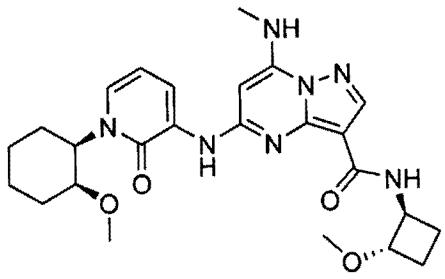
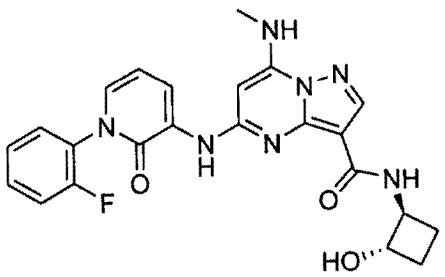
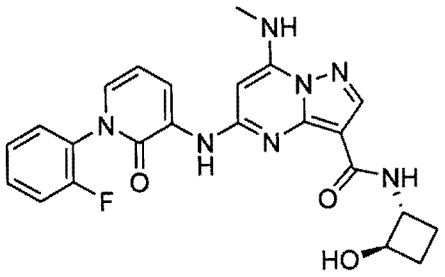
I-1016	
I-1017	
I-1018	
I-1019	

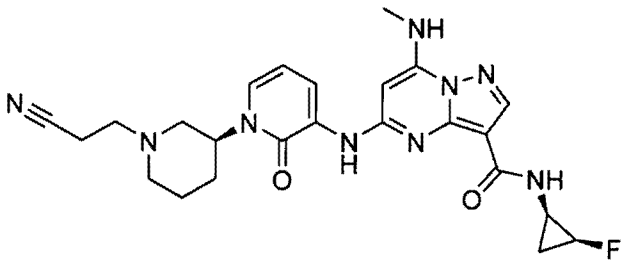
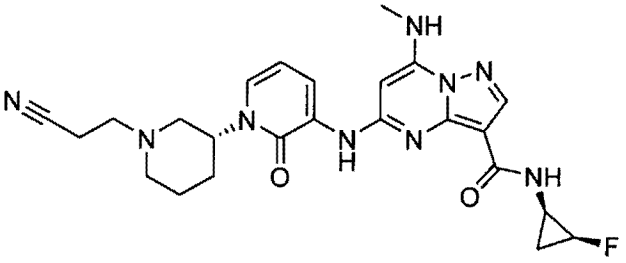
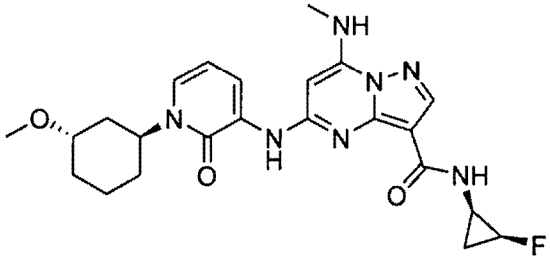
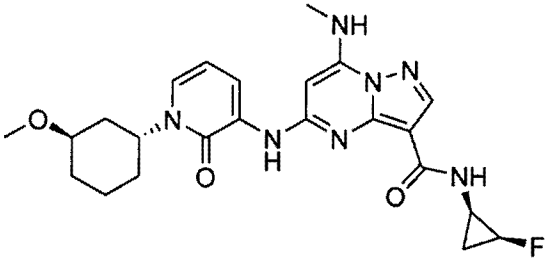
I-1020	
I-1021	
I-1022	
I-1023	

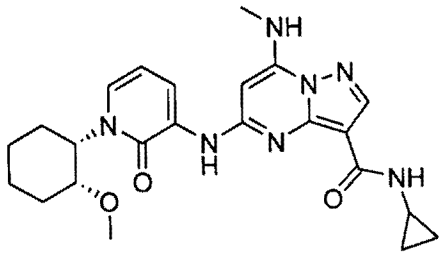
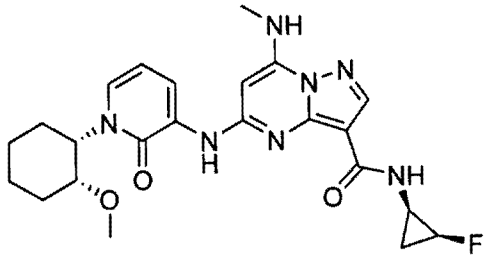
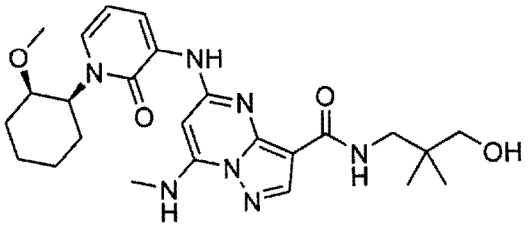
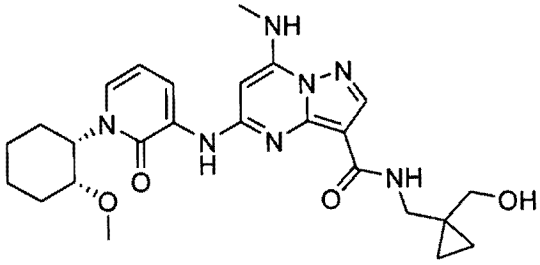
I-1024	
I-1025	
I-1026	
I-1027	

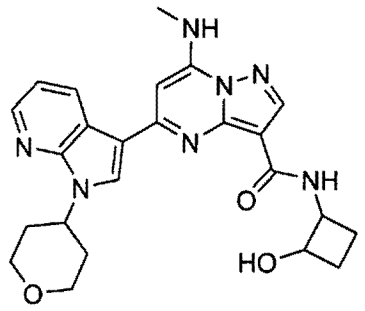
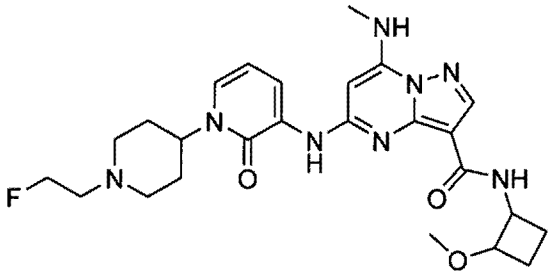
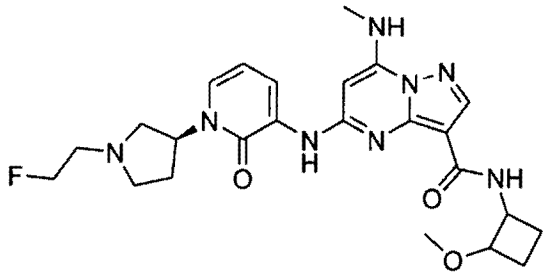
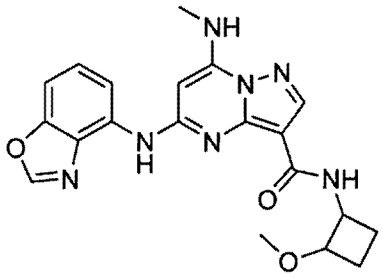
I-1028	
I-1029	
I-1030	
I-1031	

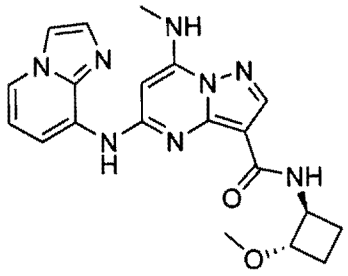
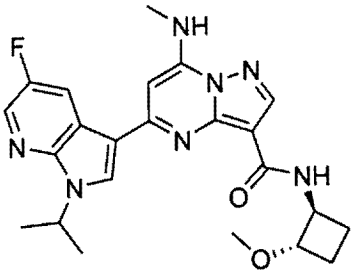
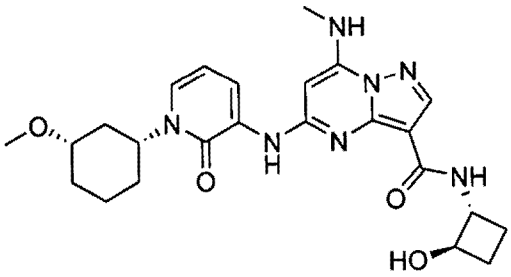
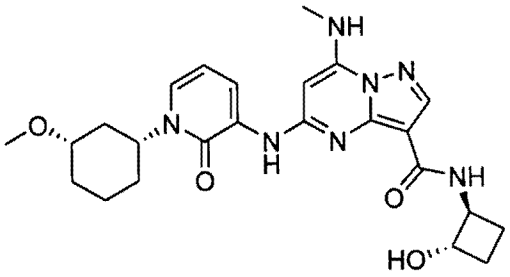
I-1032	
I-1033	
I-1034	
I-1035	

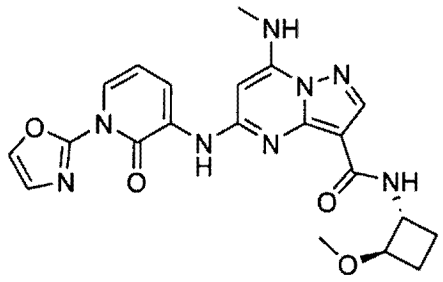
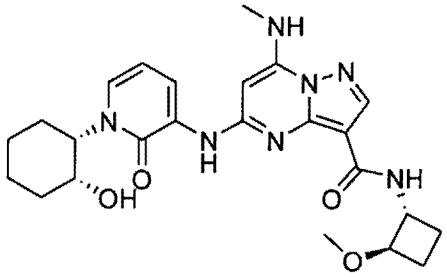
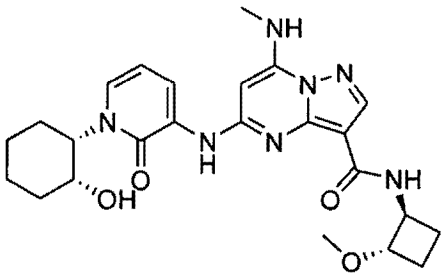
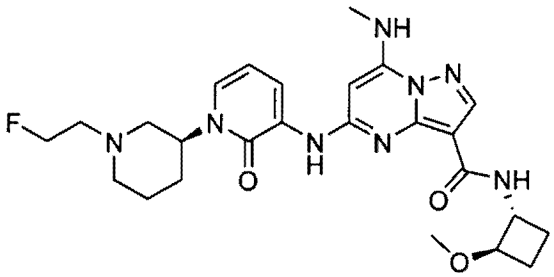
I-1036	
I-1037	
I-1038	
I-1039	

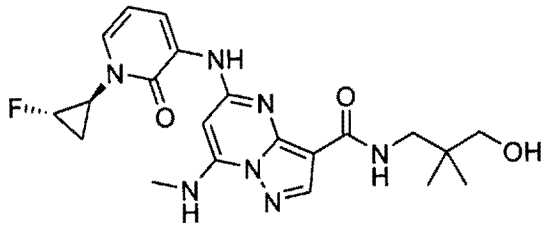
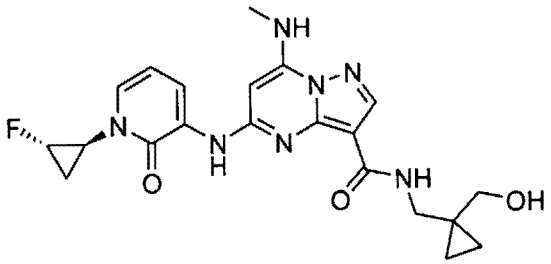
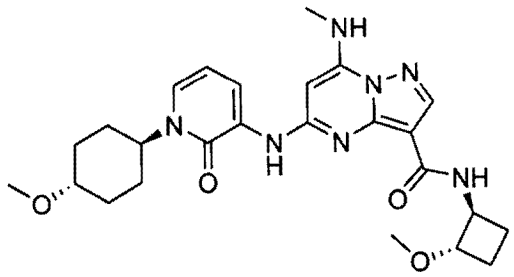
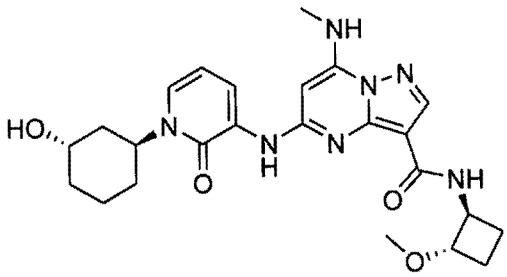
I-1040	
I-1041	
I-1042	
I-1043	

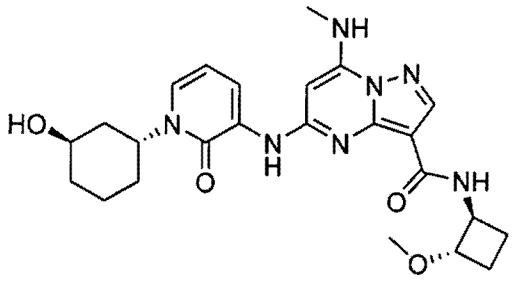
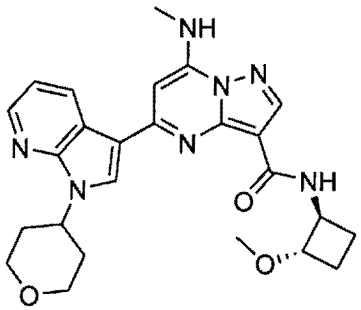
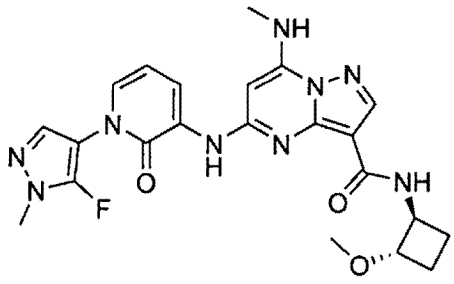
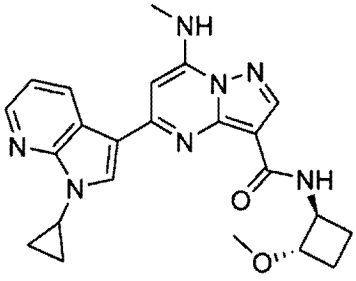
I-1044	
I-1045	
I-1046	
I-1047	

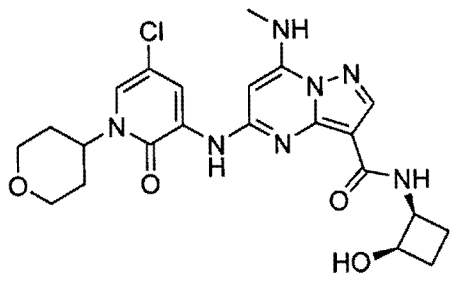
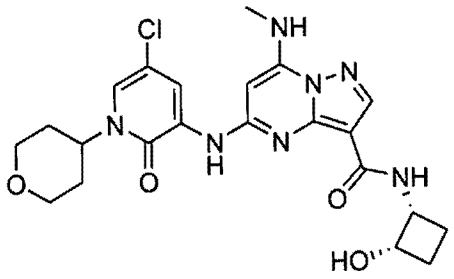
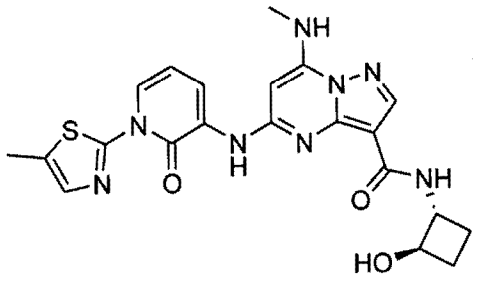
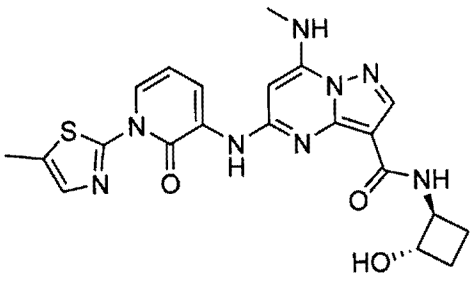
I-1048	
I-1049	
I-1050	
I-1051	

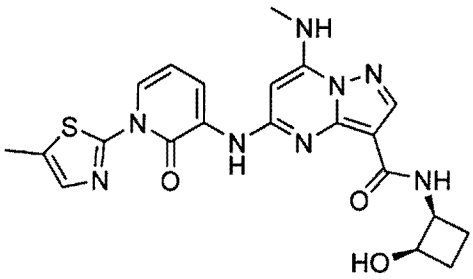
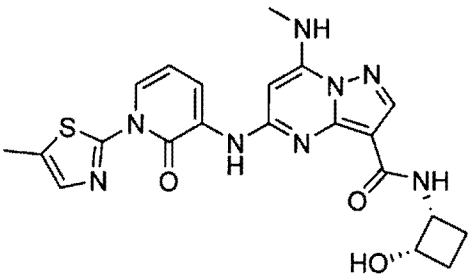
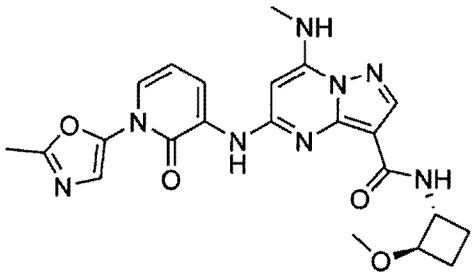
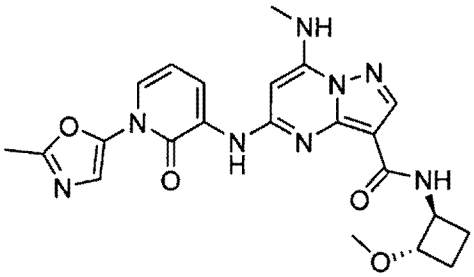
I-1052	
I-1053	
I-1054	
I-1055	

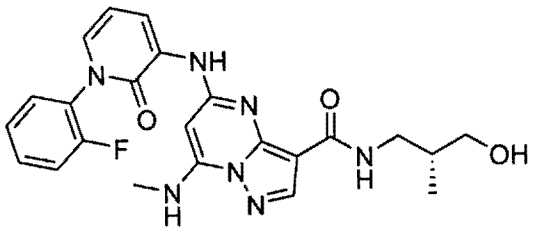
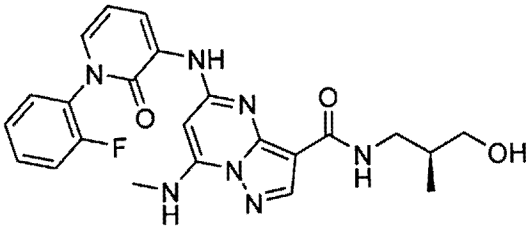
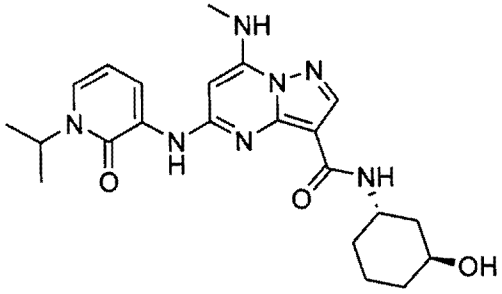
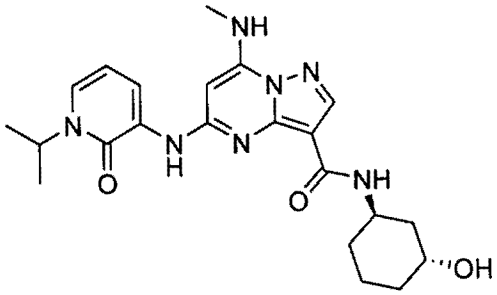
I-1056	
I-1057	
I-1058	
I-1059	

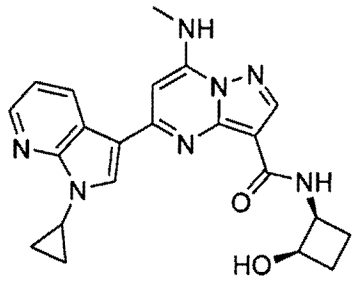
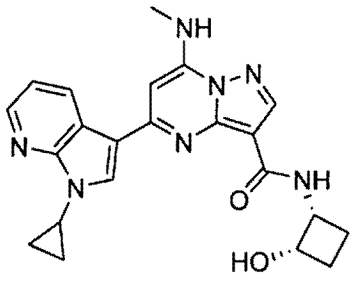
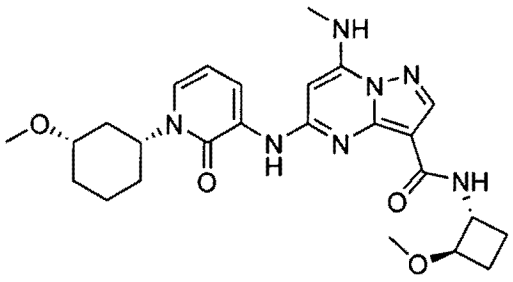
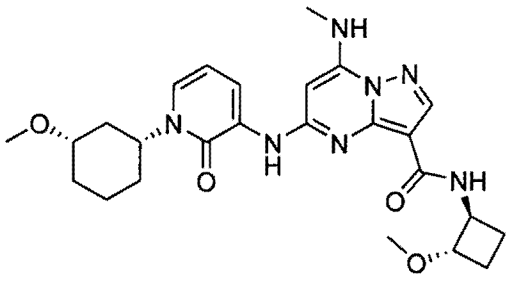
I-1060	
I-1061	
I-1062	
I-1063	

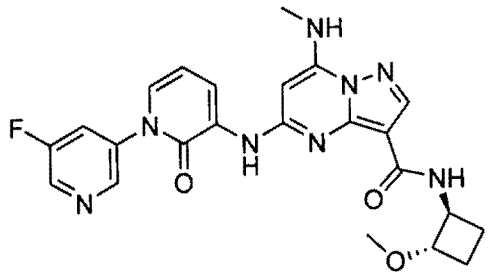
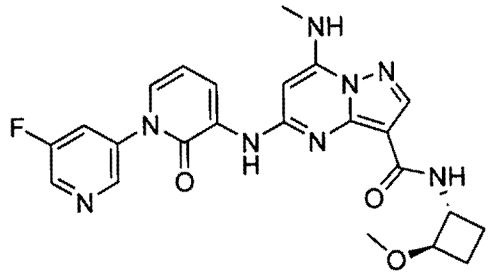
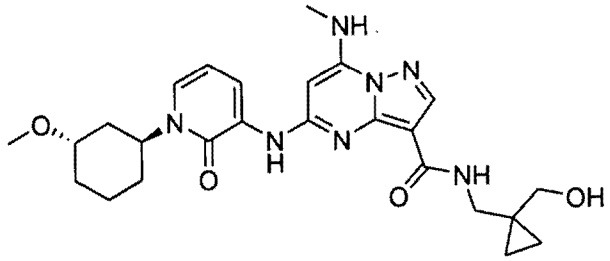
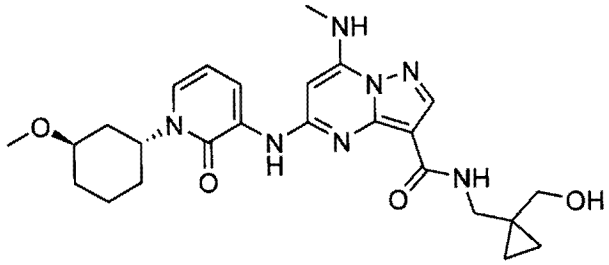
I-1064	
I-1065	
I-1066	
I-1067	

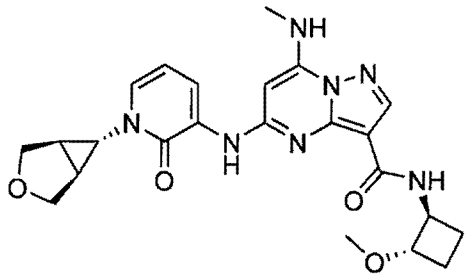
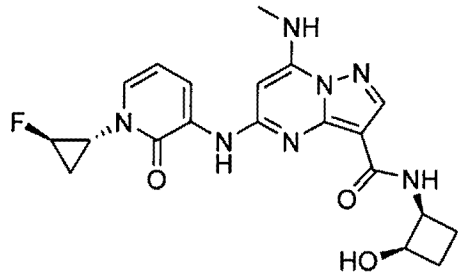
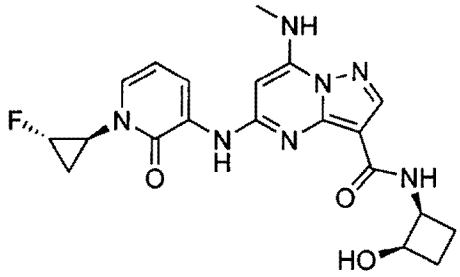
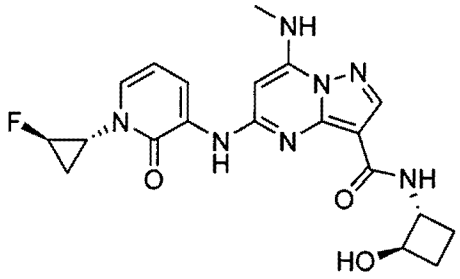
I-1068	
I-1069	
I-1070	
I-1071	

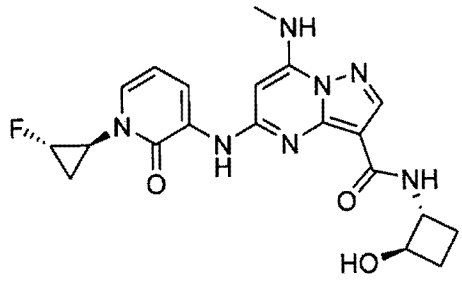
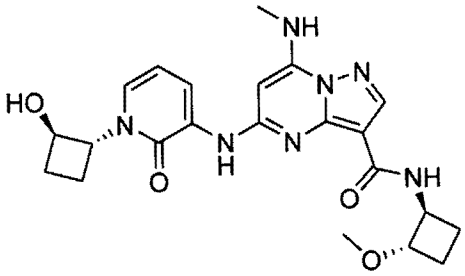
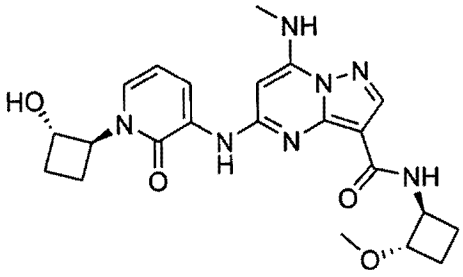
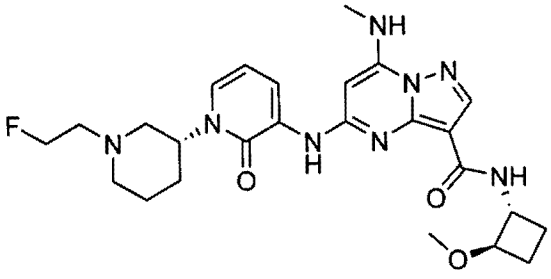
I-1072	
I-1073	
I-1074	
I-1075	

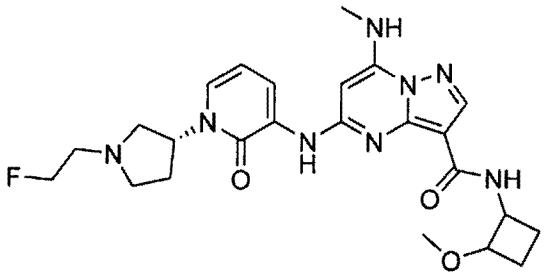
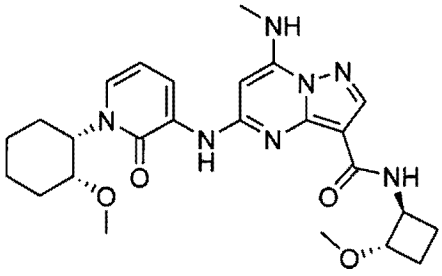
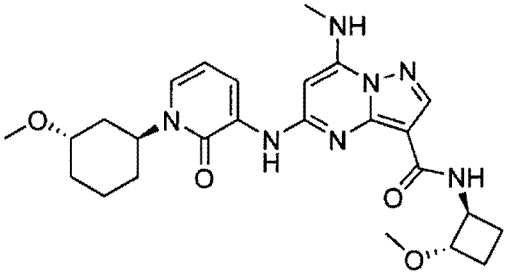
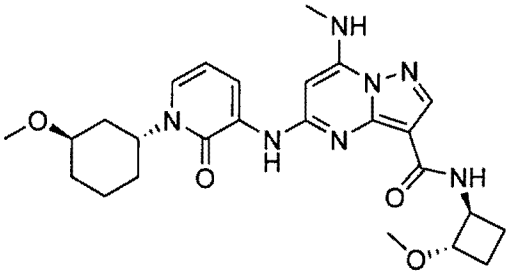
I-1076	
I-1077	
I-1078	
I-1079	

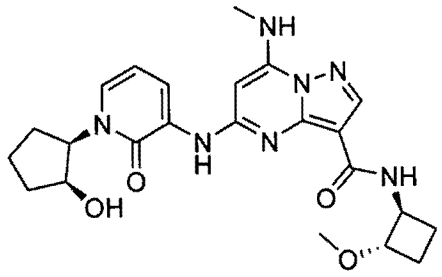
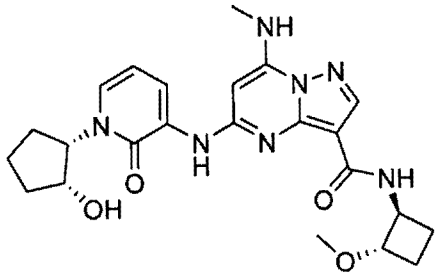
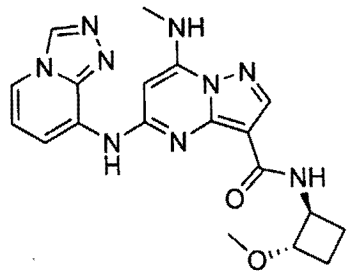
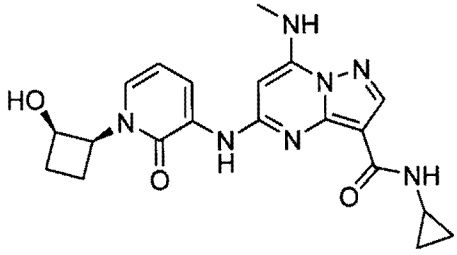
I-1080	
I-1081	
I-1082	
I-1083	

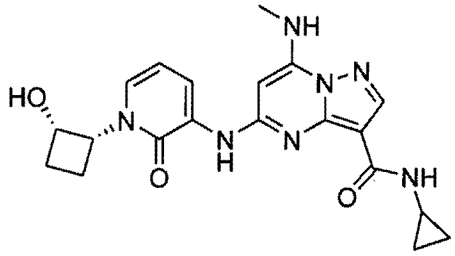
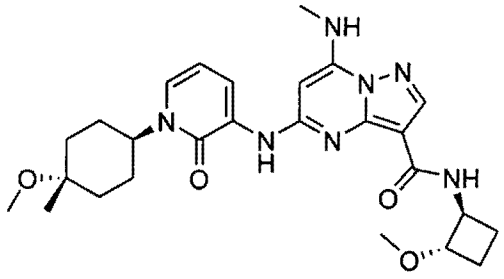
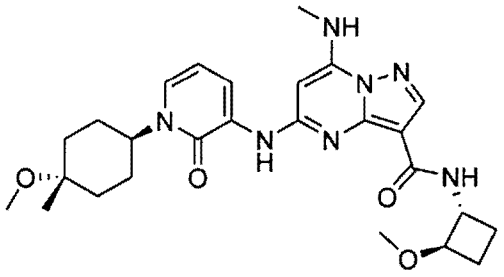
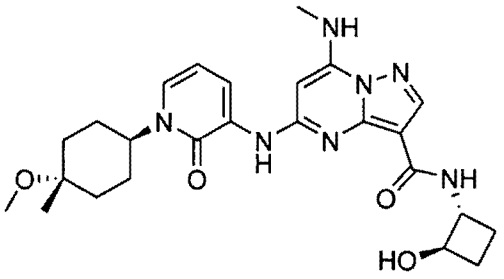
I-1084	
I-1085	
I-1086	
I-1087	

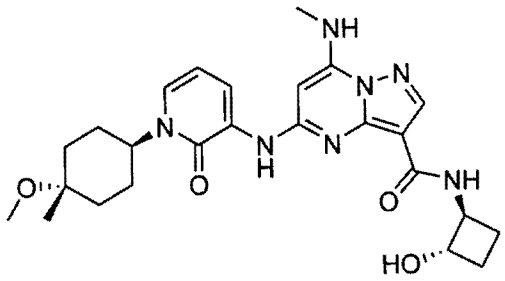
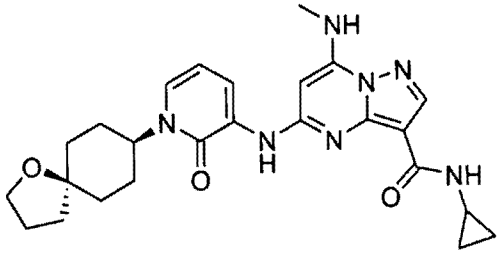
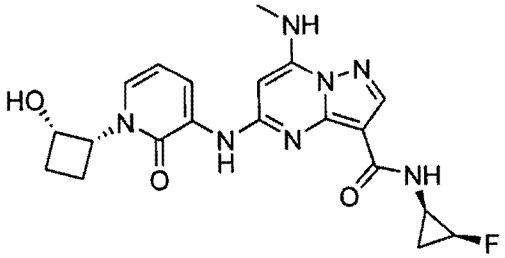
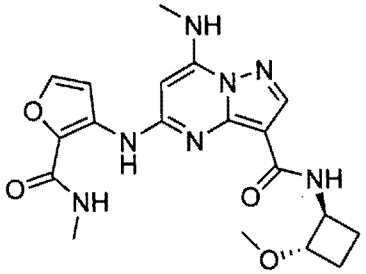
I-1088	
I-1089	
I-1090	
I-1091	

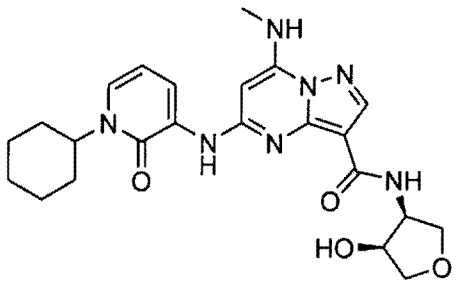
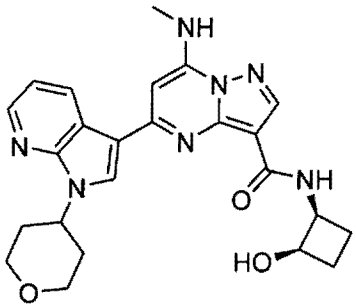
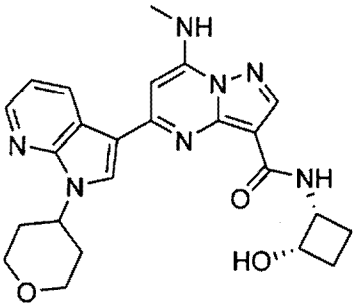
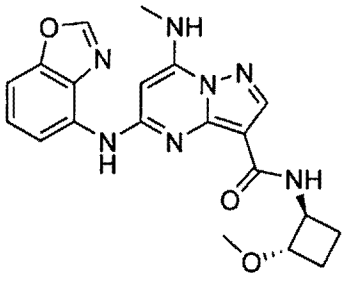
I-1092	
I-1093	
I-1094	
I-1095	

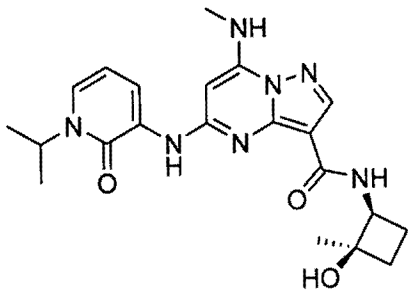
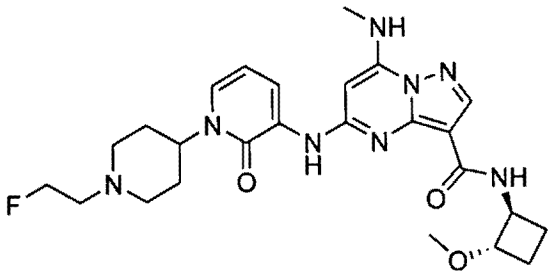
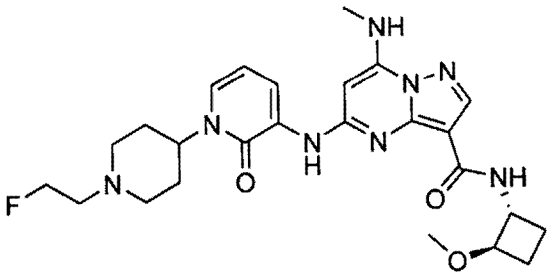
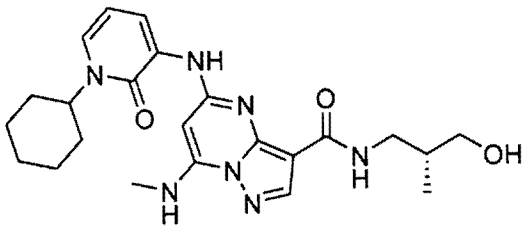
I-1096	
I-1097	
I-1098	
I-1099	

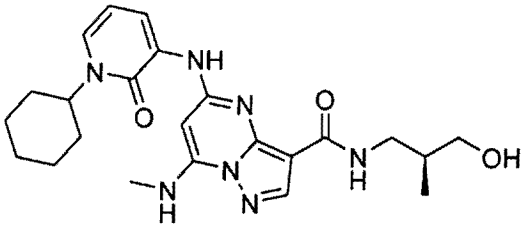
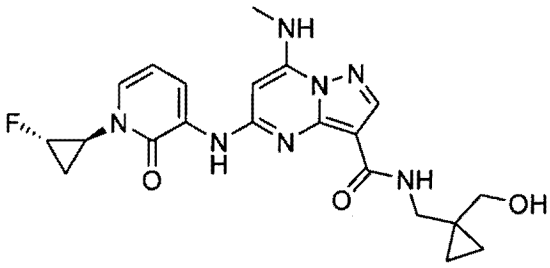
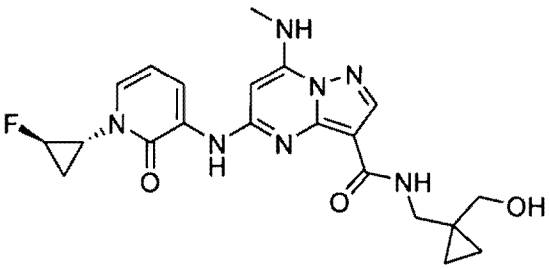
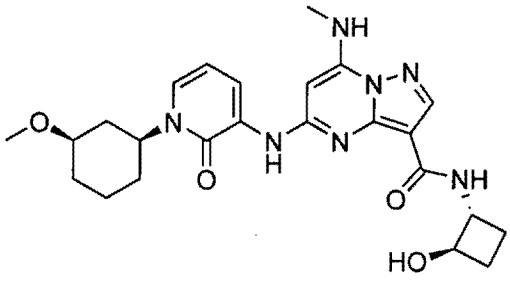
I-1100	
I-1101	
I-1102	
I-1103	

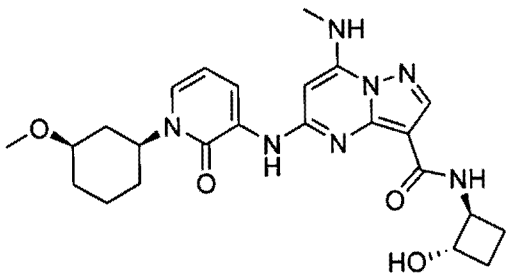
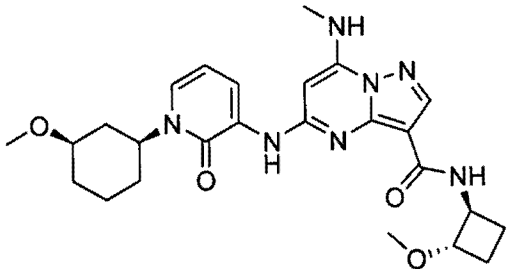
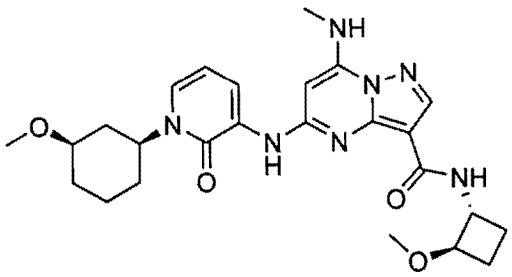
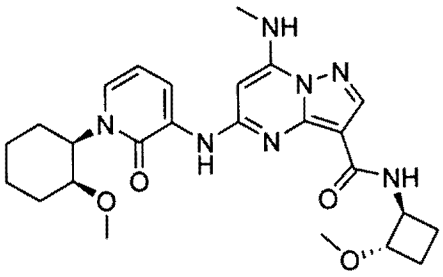
I-1104	
I-1105	
I-1106	
I-1107	

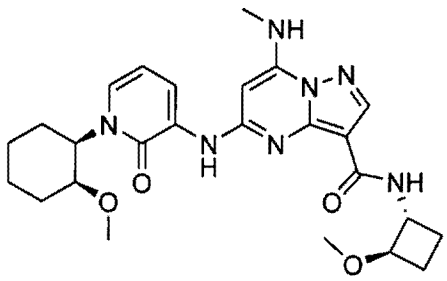
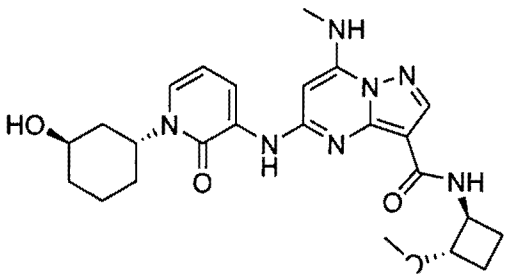
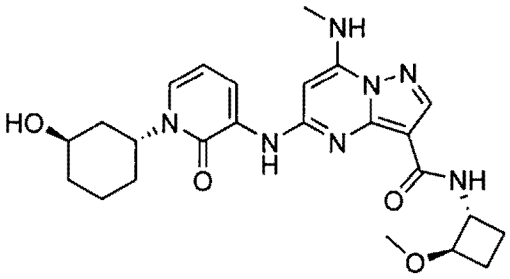
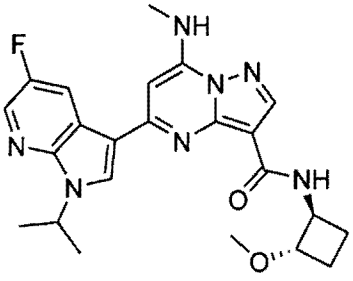
I-1108	
I-1109	
I-1110	
I-1111	

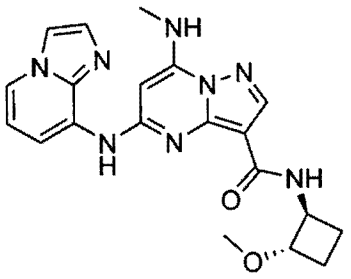
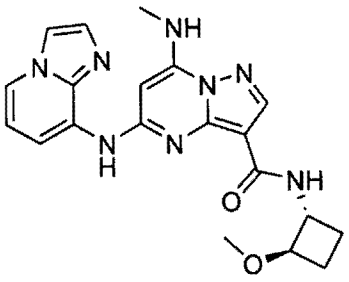
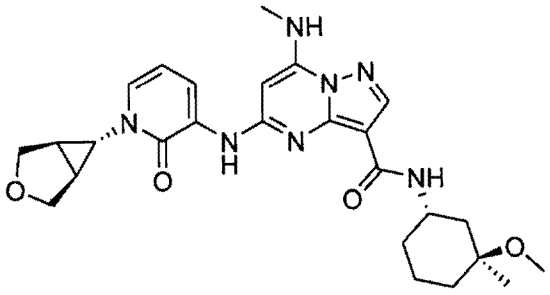
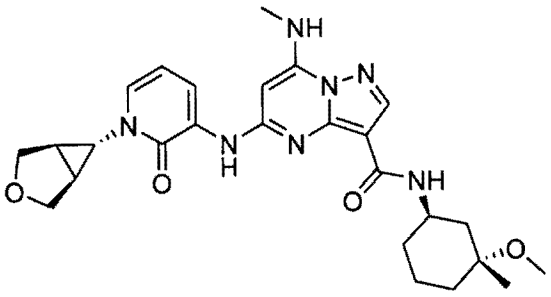
I-1112	
I-1113	
I-1114	
I-1115	

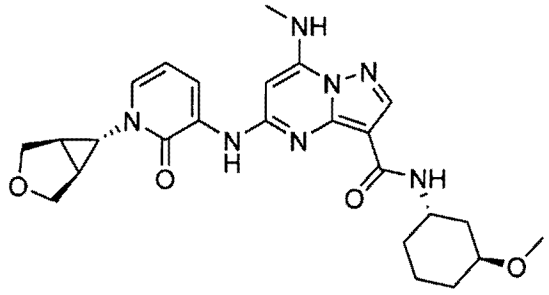
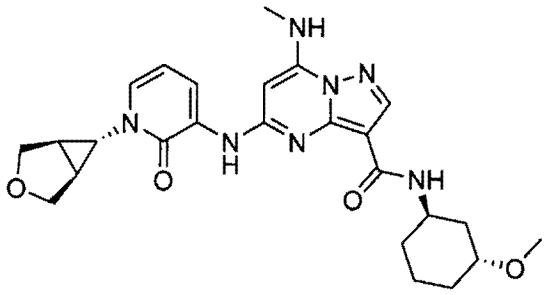
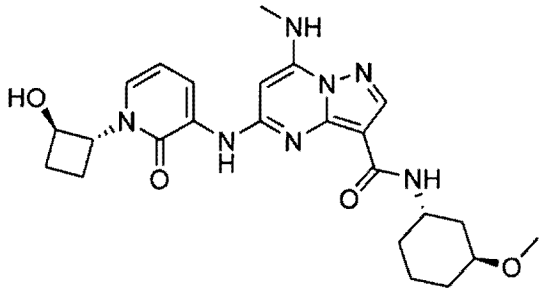
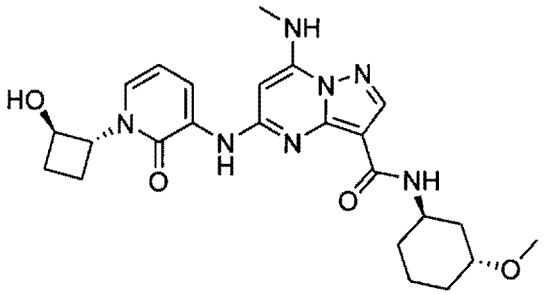
I-1116	
I-1117	
I-1118	
I-1119	

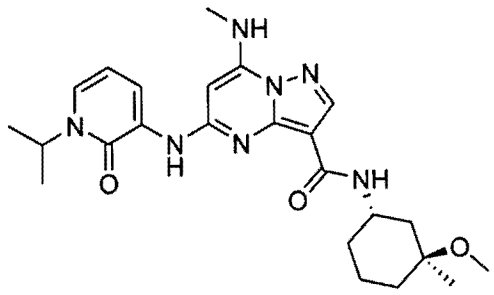
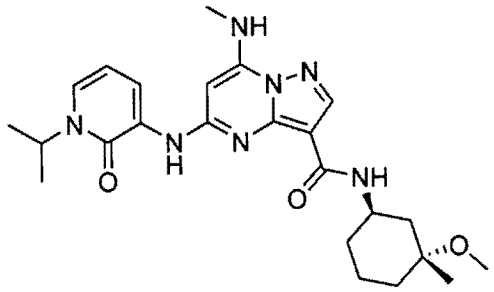
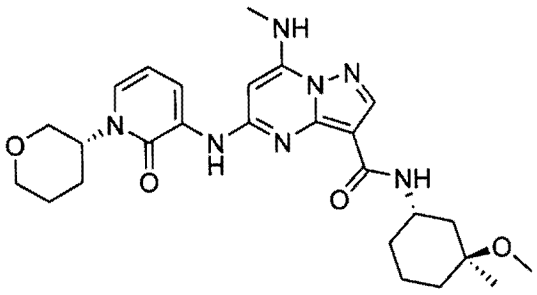
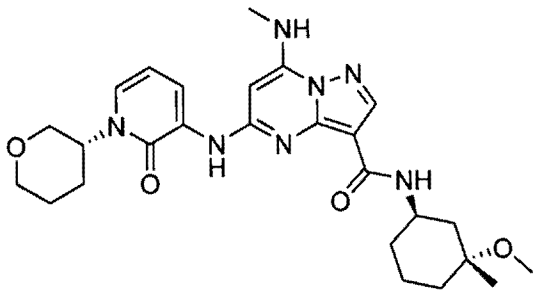
I-1120	
I-1121	
I-1122	
I-1123	

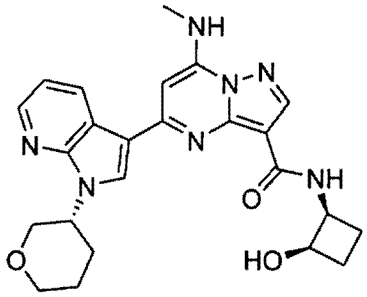
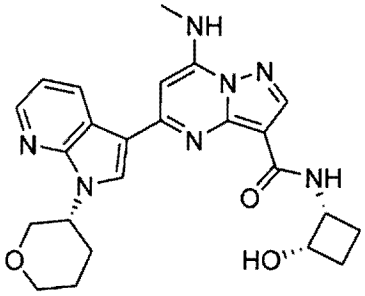
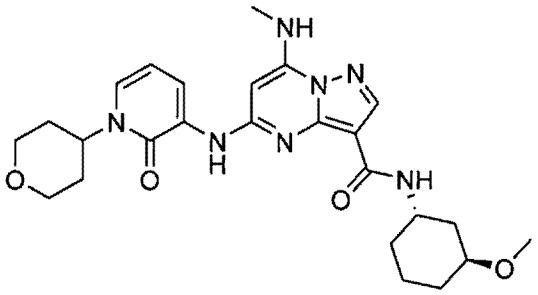
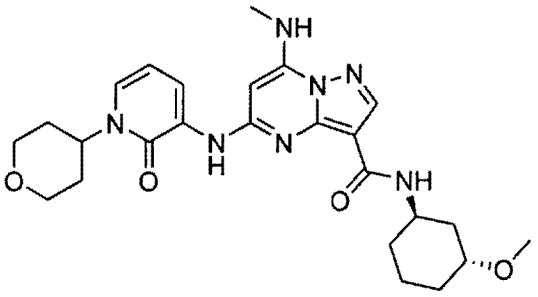
I-1124	
I-1125	
I-1126	
I-1127	

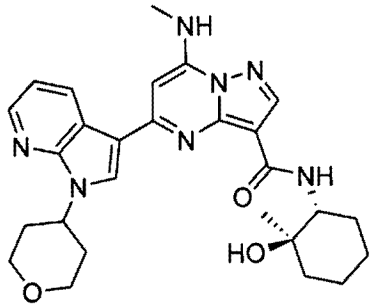
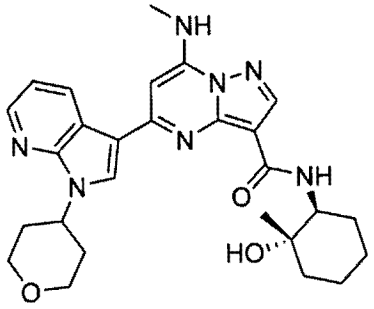
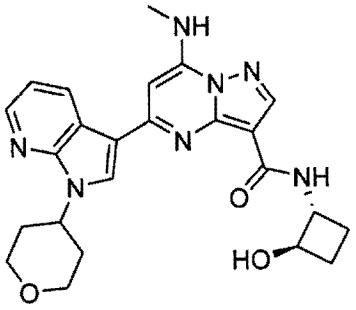
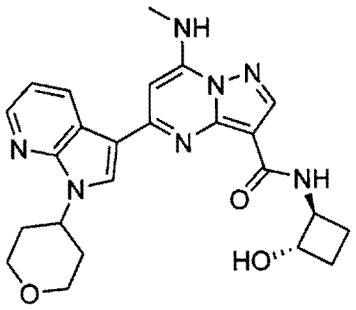
I-1128	
I-1129	
I-1130	
I-1131	

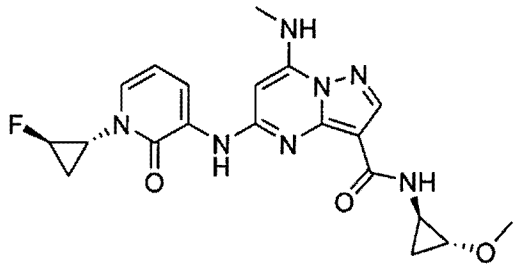
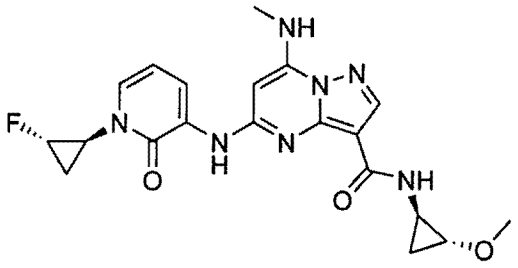
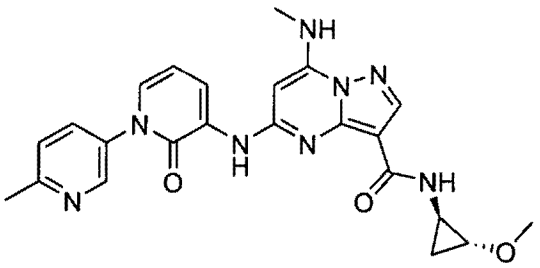
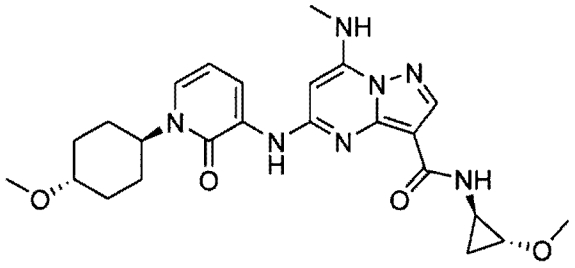
I-1132	
I-1133	
I-1134	
I-1135	

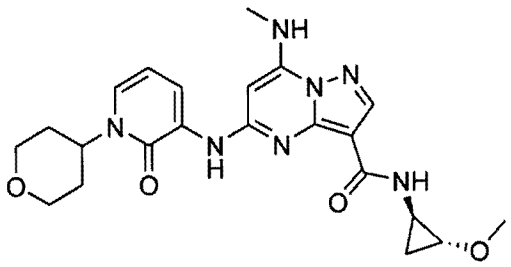
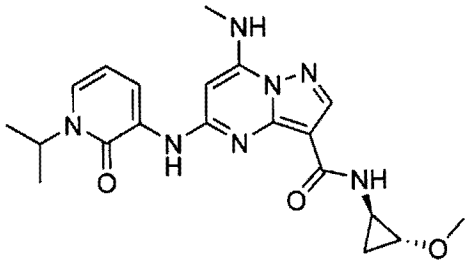
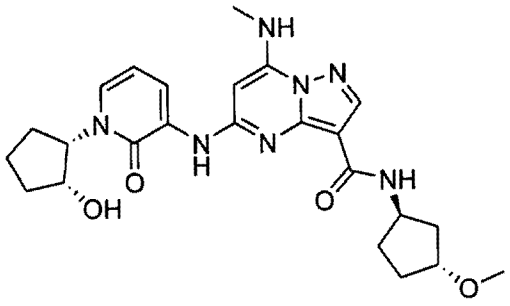
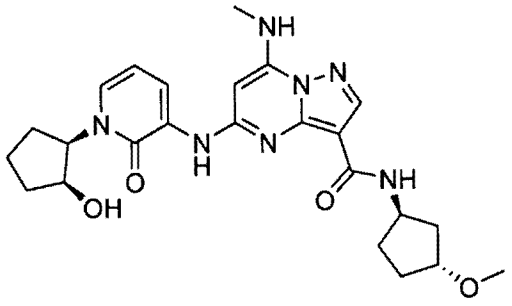
I-1136	
I-1137	
I-1138	
I-1139	

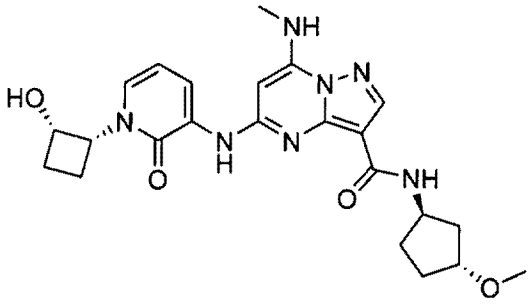
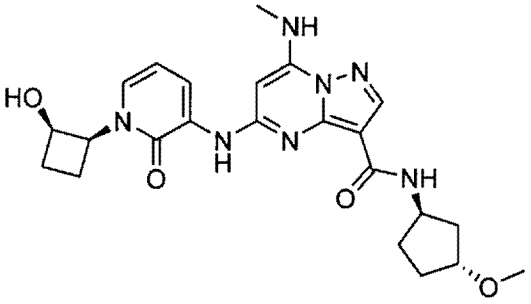
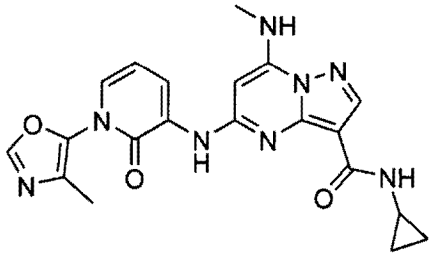
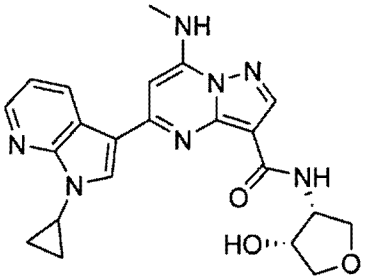
I-1140	
I-1141	
I-1142	
I-1143	

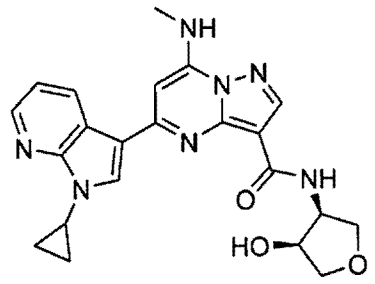
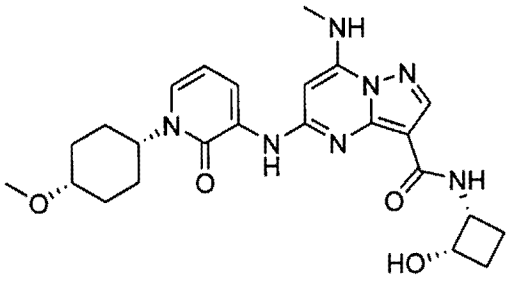
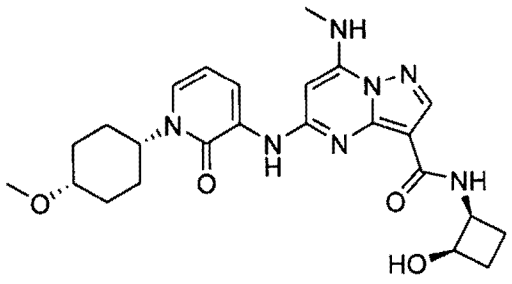
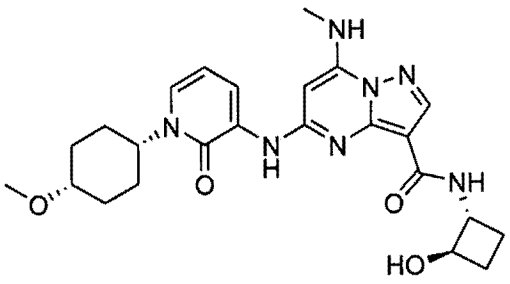
I-1144	
I-1145	
I-1146	
I-1147	

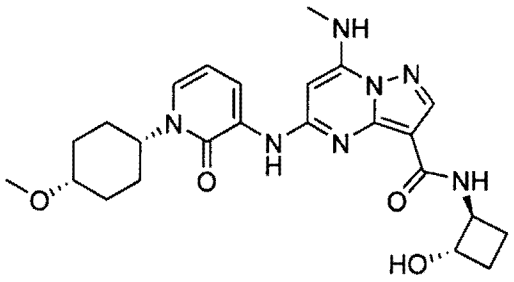
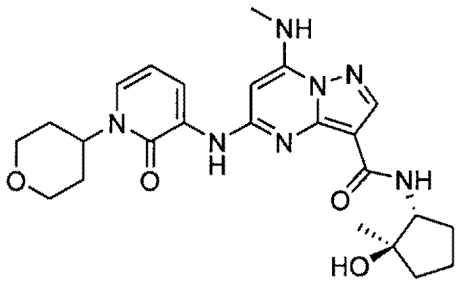
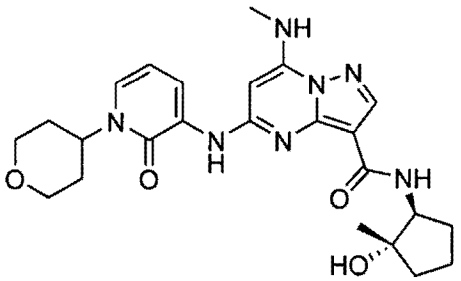
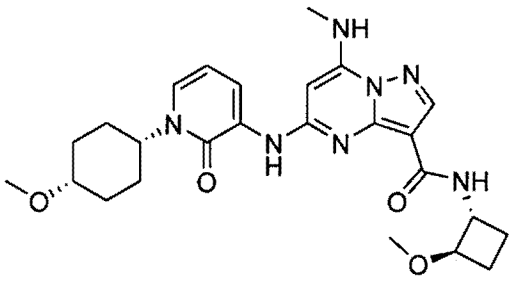
I-1148	
I-1149	
I-1150	
I-1151	

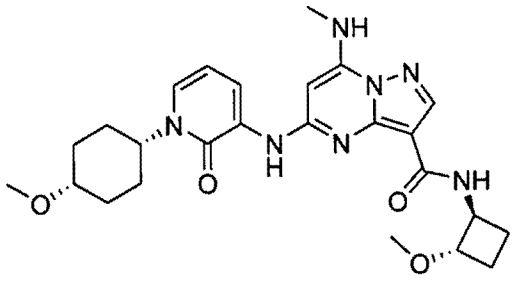
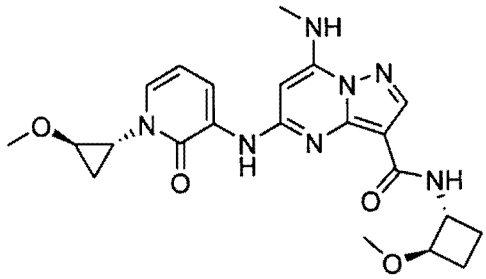
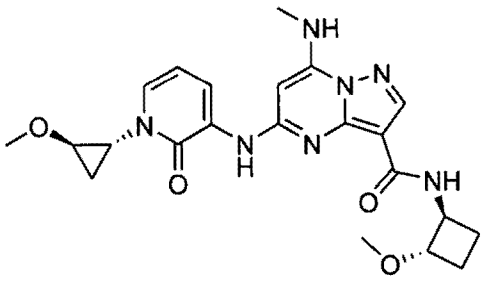
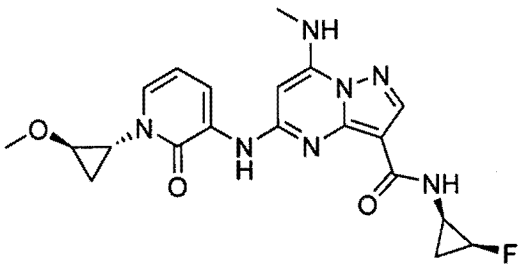
I-1152	
I-1153	
I-1154	
I-1155	

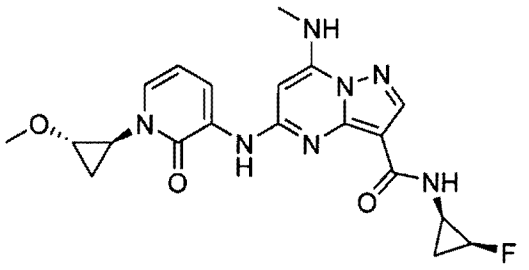
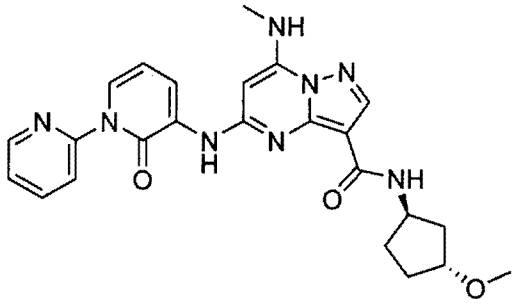
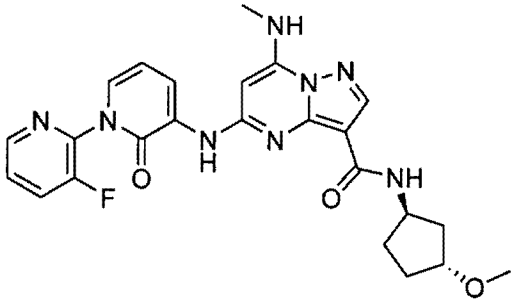
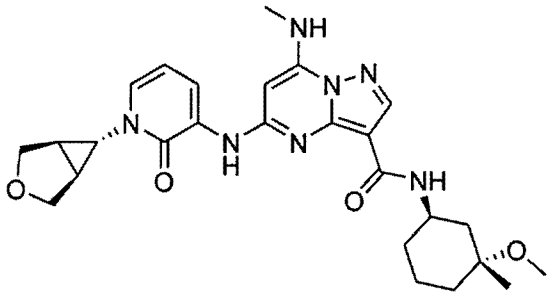
I-1156	
I-1157	
I-1158	
I-1159	

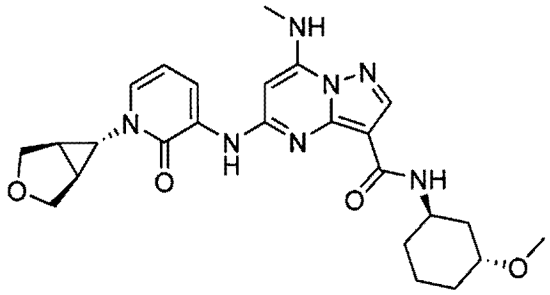
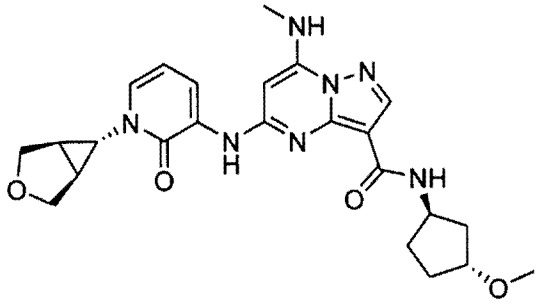
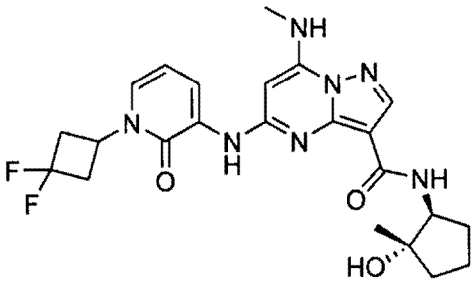
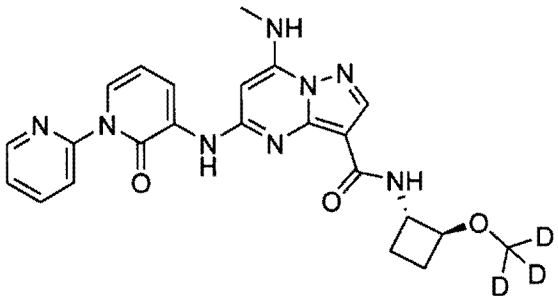
I-1160	
I-1161	
I-1162	
I-1163	

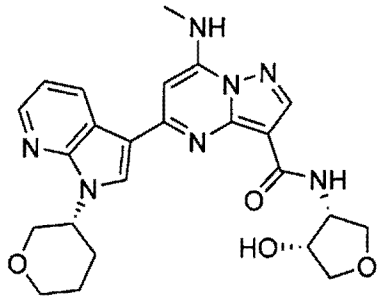
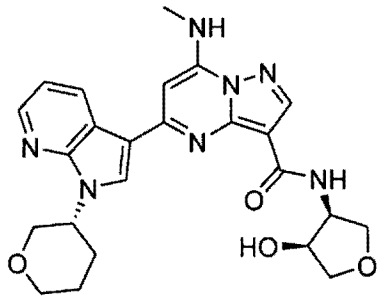
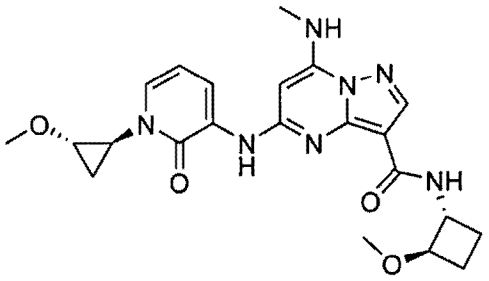
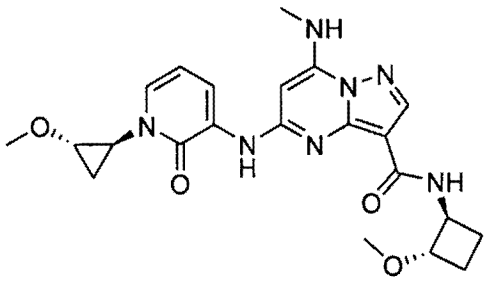
I-1164	
I-1165	
I-1166	
I-1167	

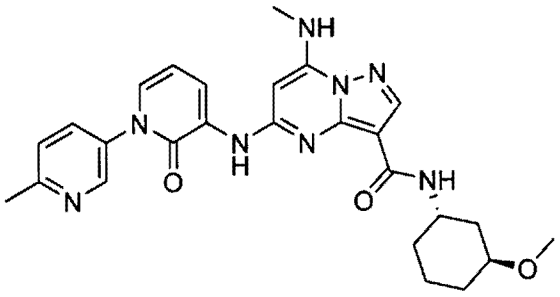
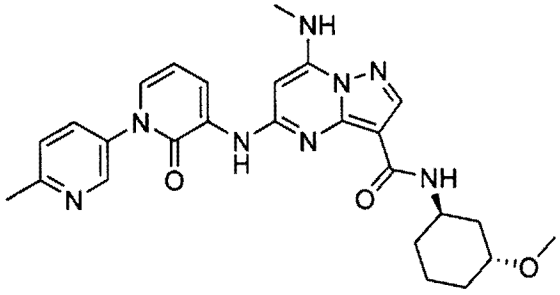
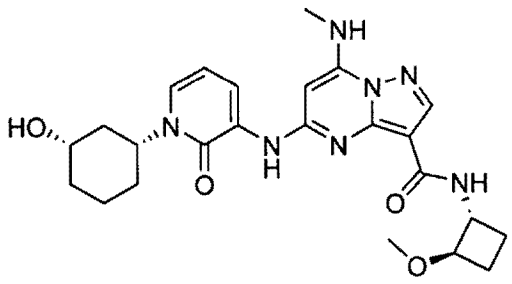
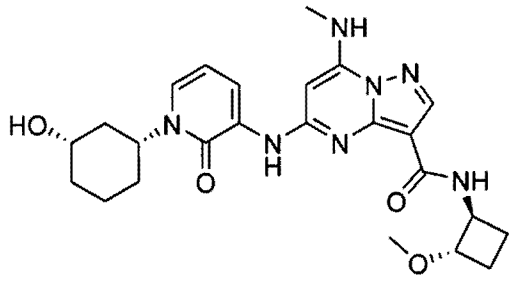
I-1168	
I-1169	
I-1170	
I-1171	

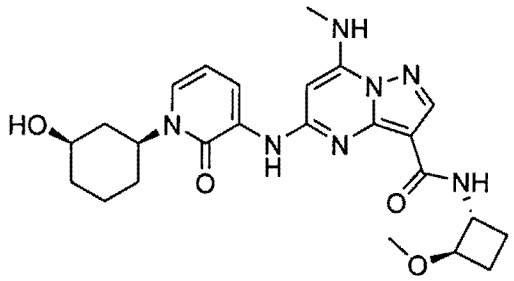
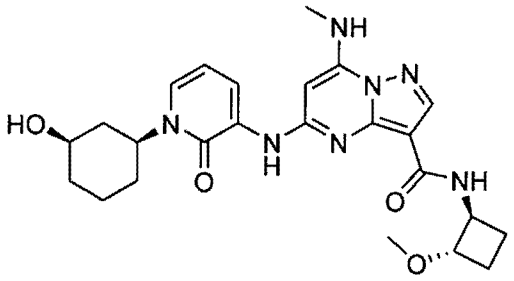
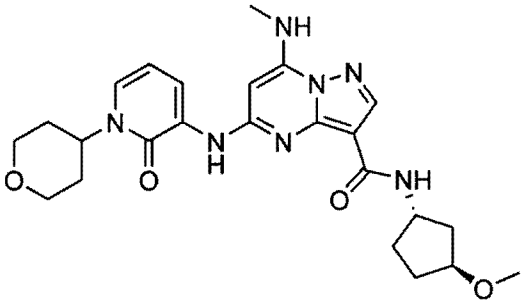
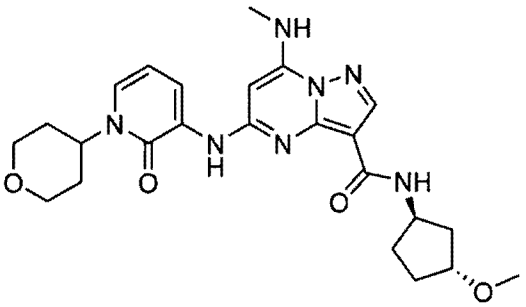
I-1172	
I-1173	
I-1174	
I-1175	

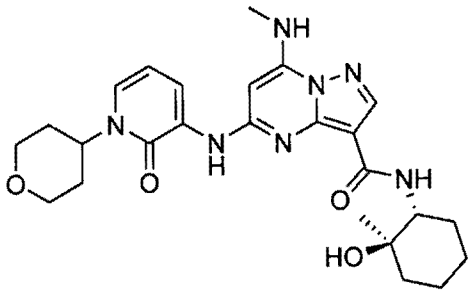
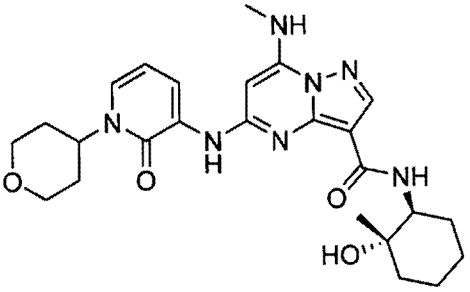
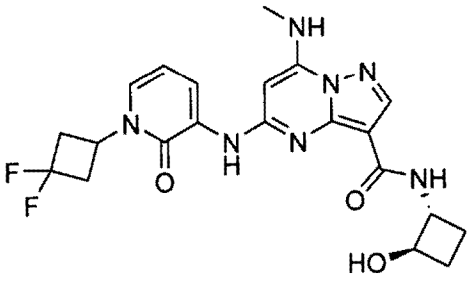
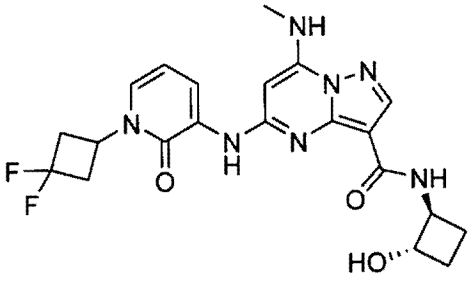
I-1176	
I-1177	
I-1178	
I-1179	

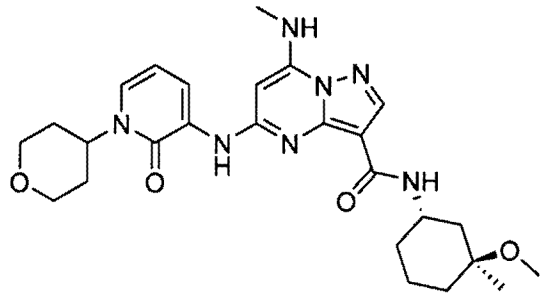
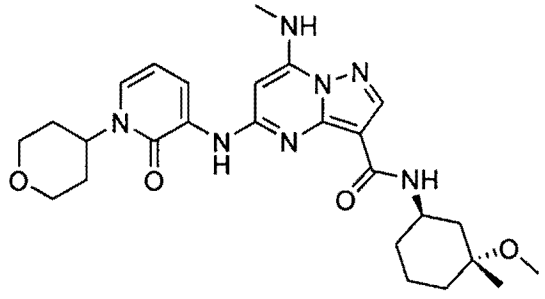
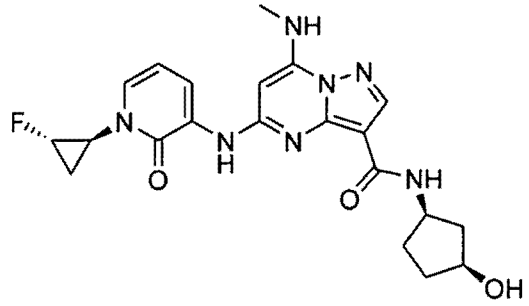
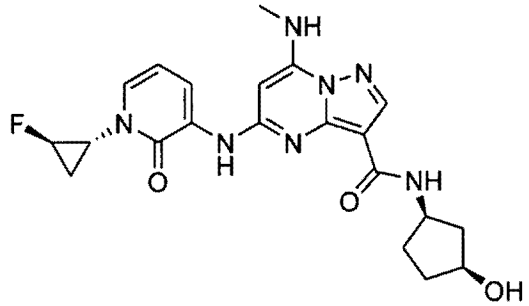
I-1180	
I-1181	
I-1182	
I-1183	

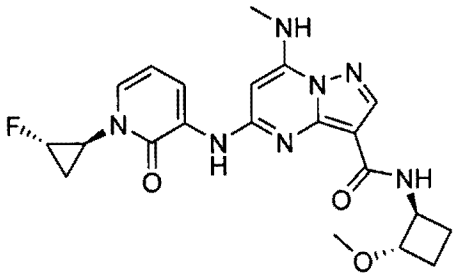
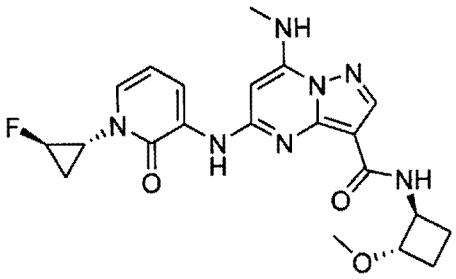
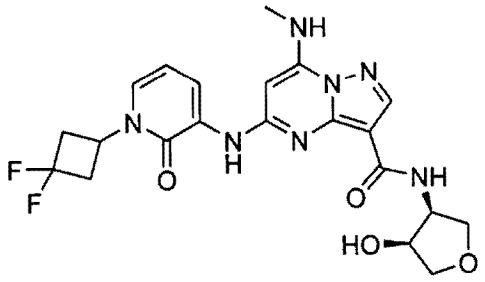
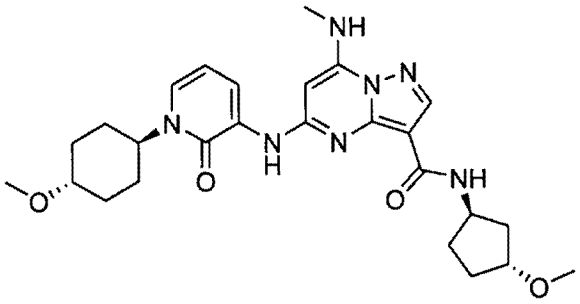
I-1184	
I-1185	
I-1186	
I-1187	

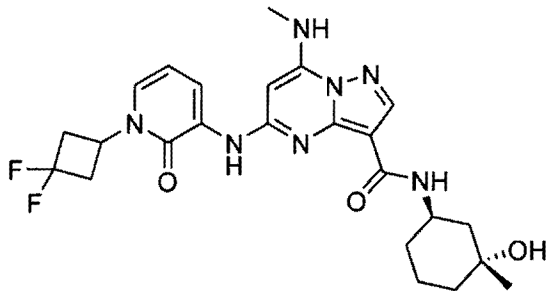
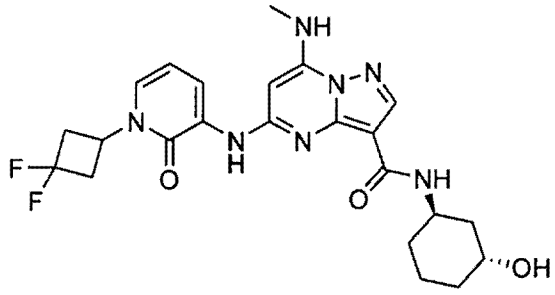
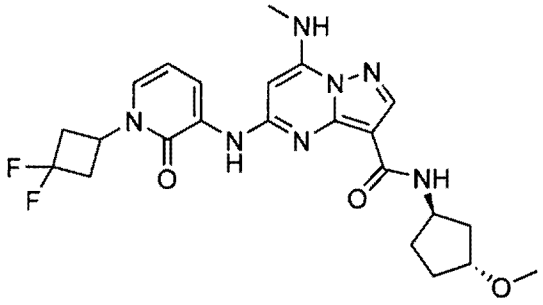
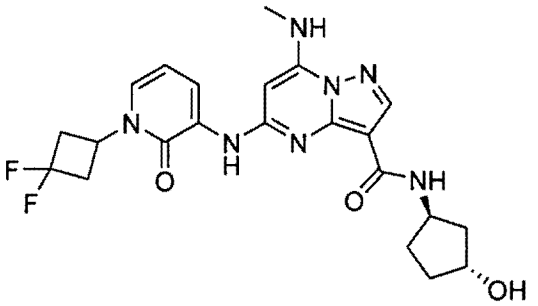
I-1188	
I-1189	
I-1190	
I-1191	

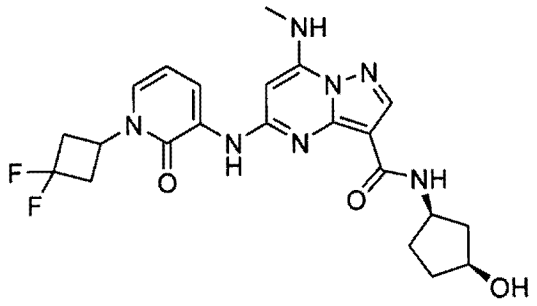
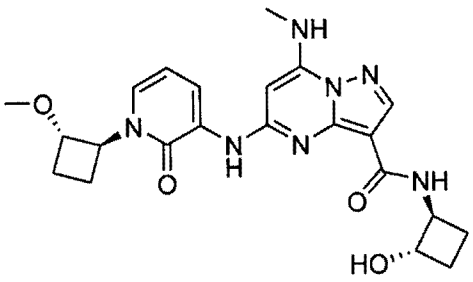
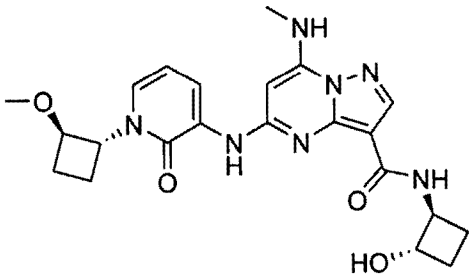
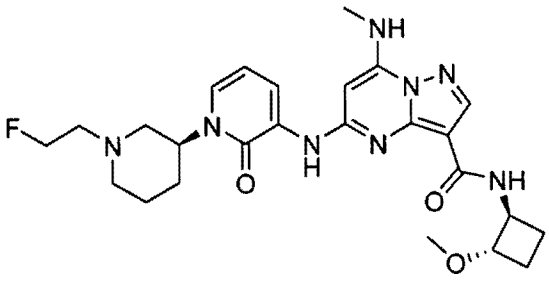
I-1192	
I-1193	
I-1194	
I-1195	

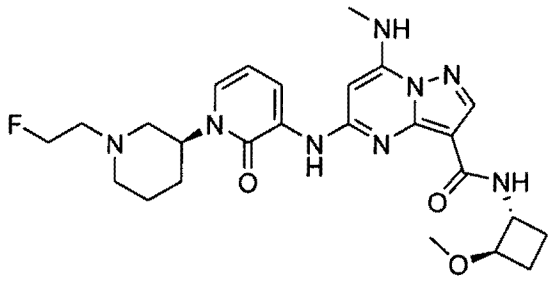
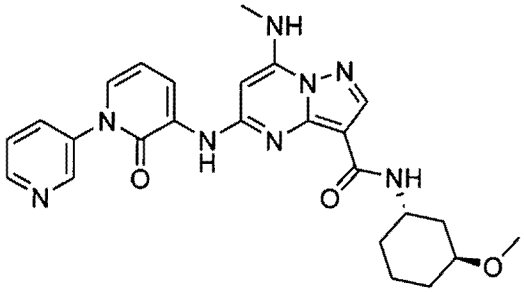
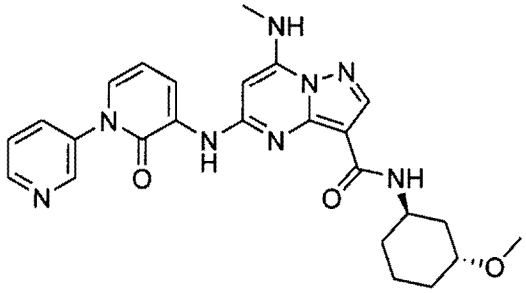
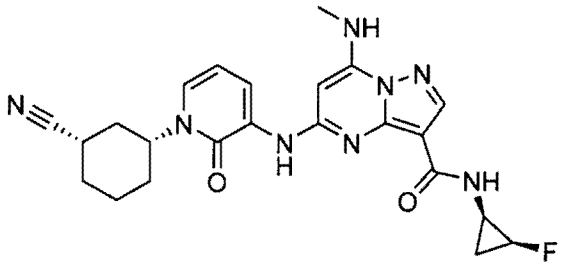
I-1196	
I-1197	
I-1198	
I-1199	

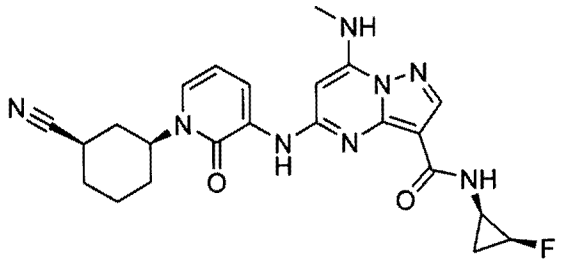
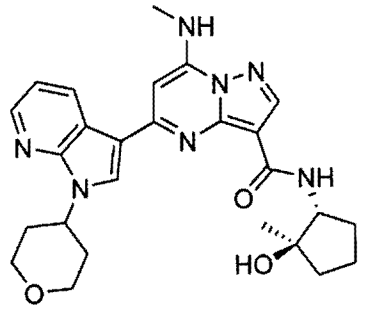
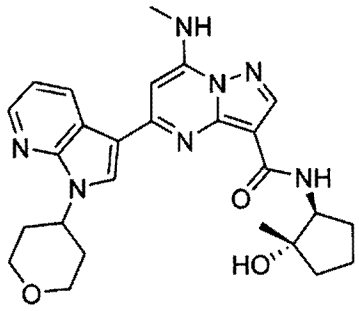
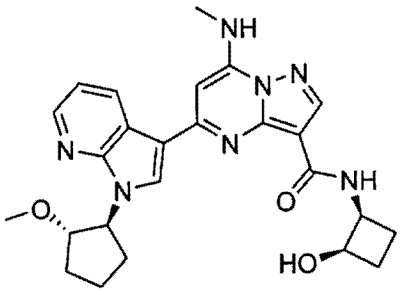
I-1200	
I-1201	
I-1202	
I-1203	

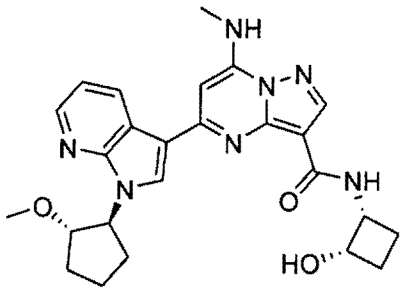
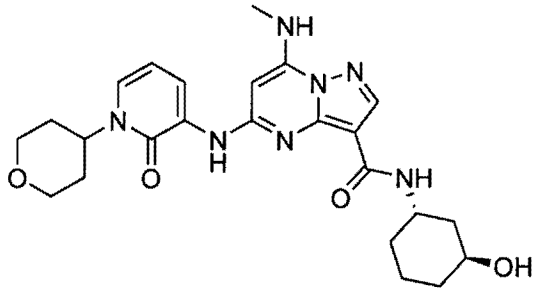
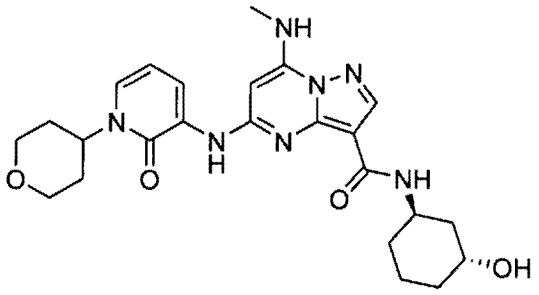
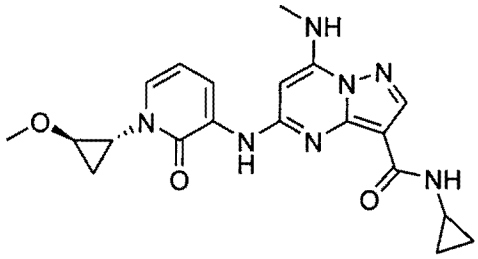
I-1204	
I-1205	
I-1206	
I-1207	

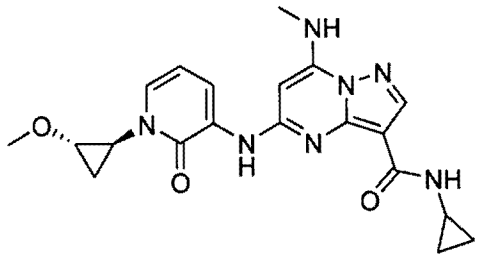
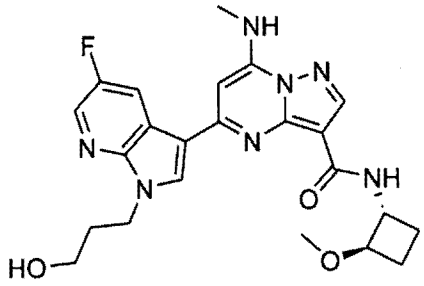
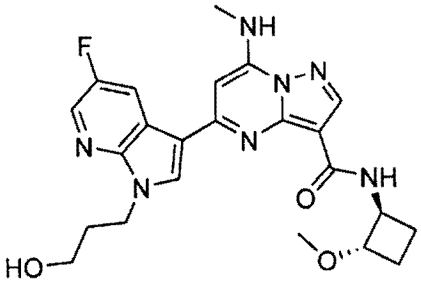
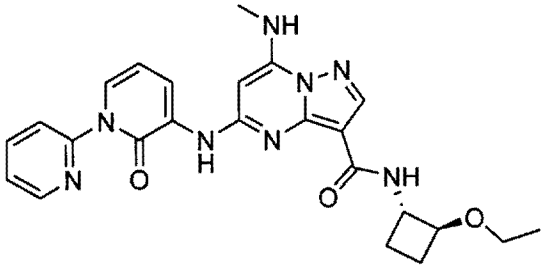
I-1208	
I-1209	
I-1210	
I-1211	

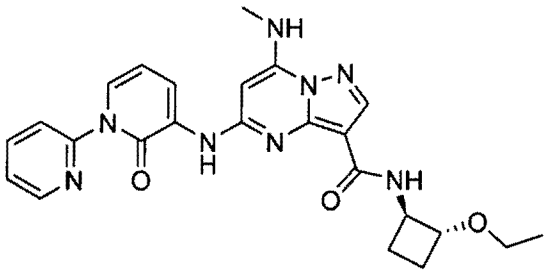
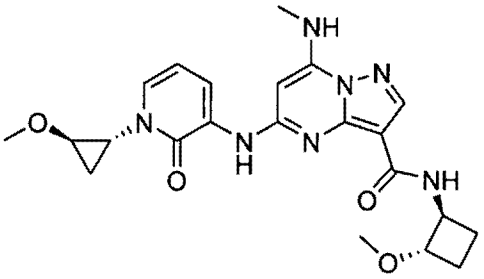
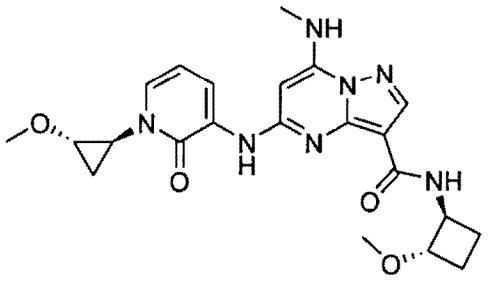
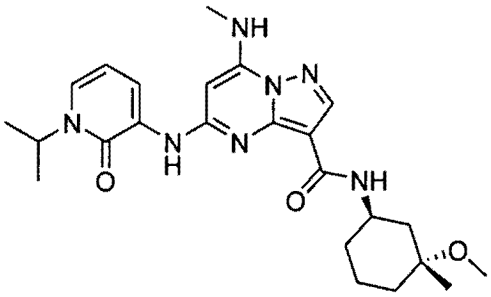
I-1212	
I-1213	
I-1214	
I-1215	

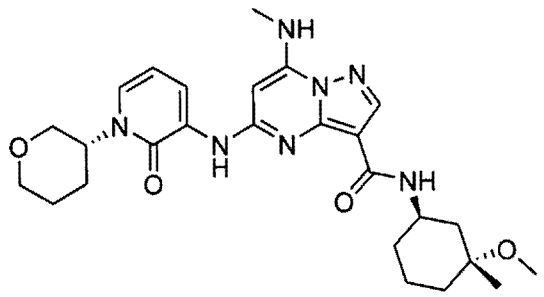
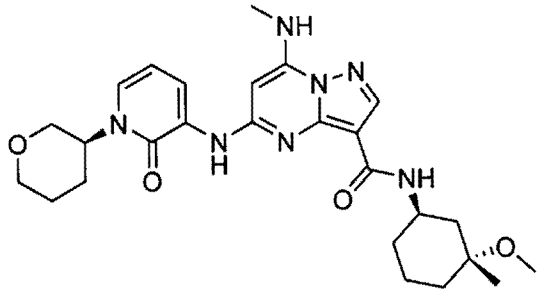
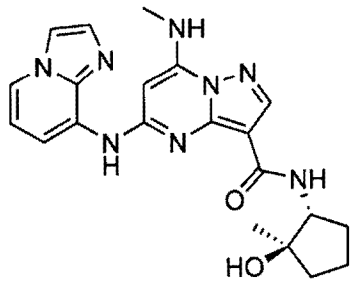
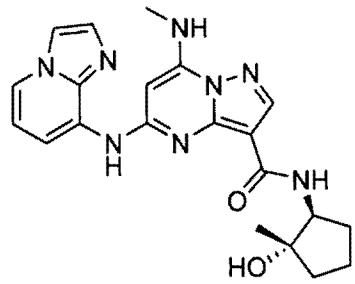
I-1216	
I-1217	
I-1218	
I-1219	

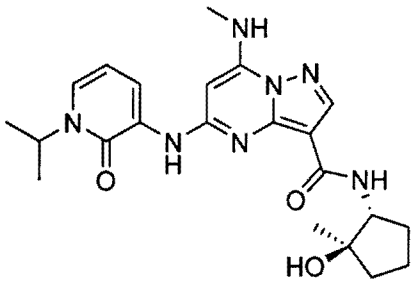
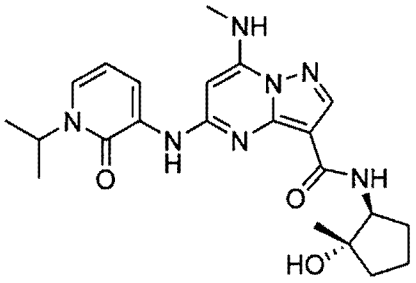
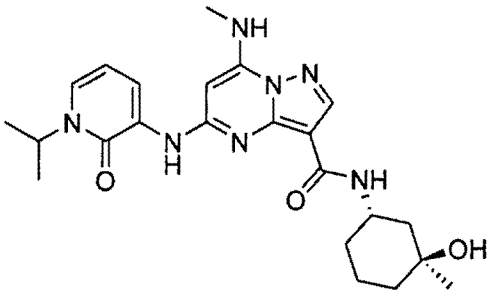
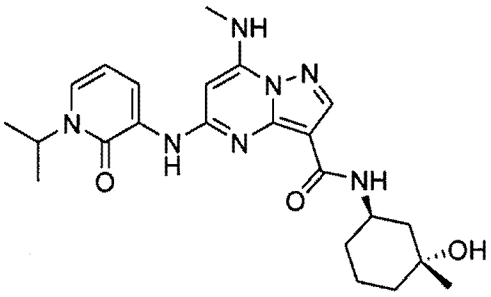
I-1220	
I-1221	
I-1222	
I-1223	

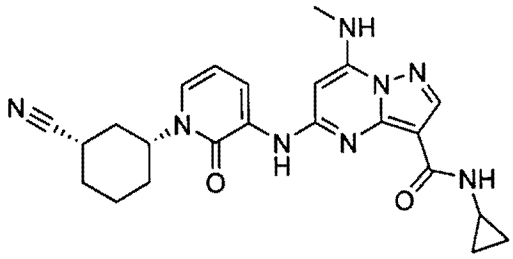
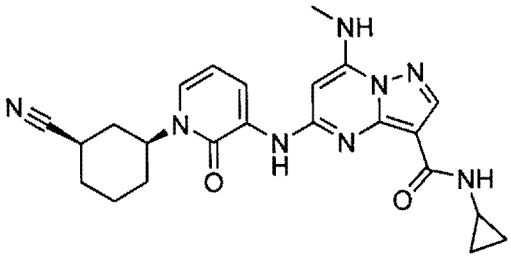
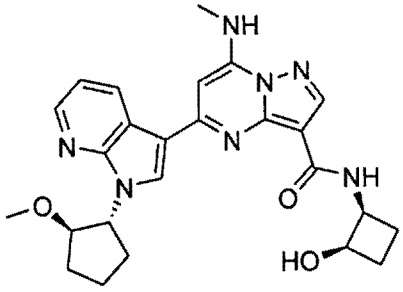
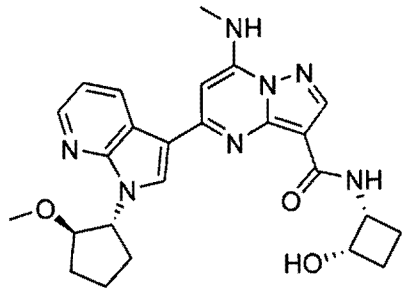
I-1224	
I-1225	
I-1226	
I-1227	

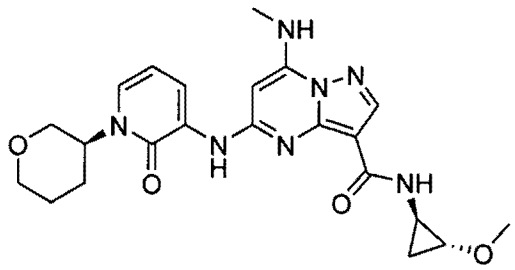
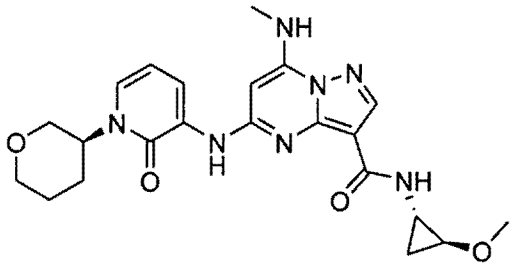
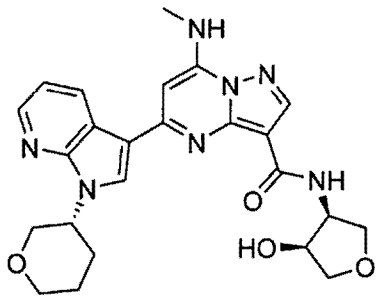
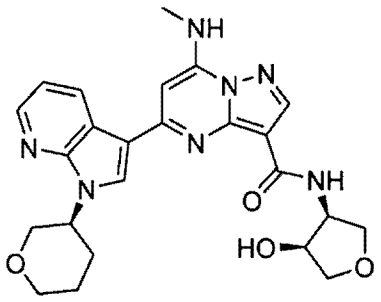
I-1228	
I-1229	
I-1230	
I-1231	

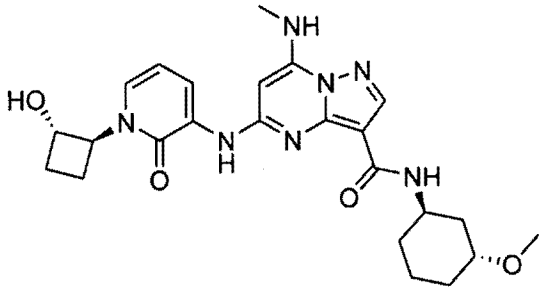
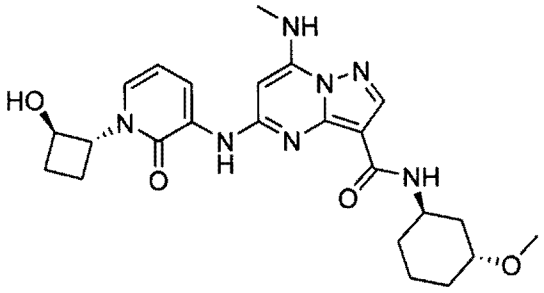
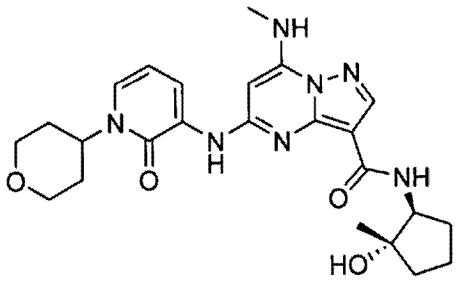
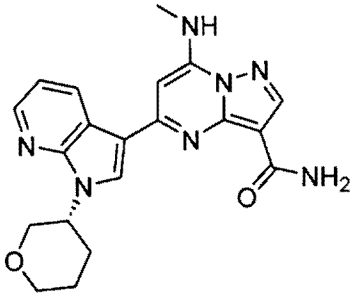
I-1232	
I-1233	
I-1234	
I-1235	

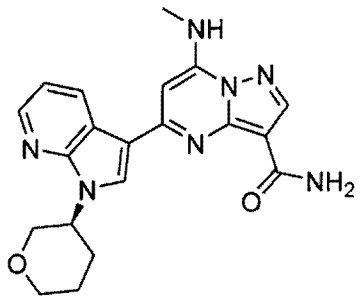
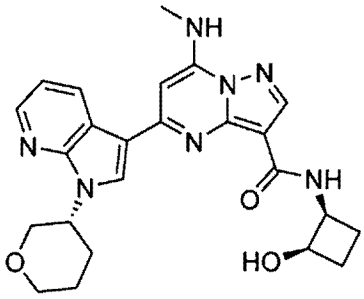
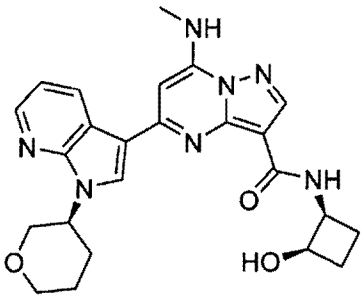
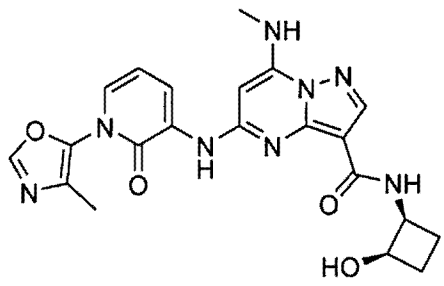
I-1236	
I-1237	
I-1238	
I-1239	

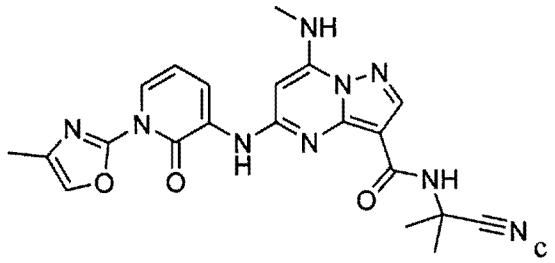
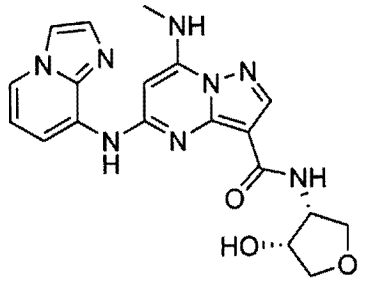
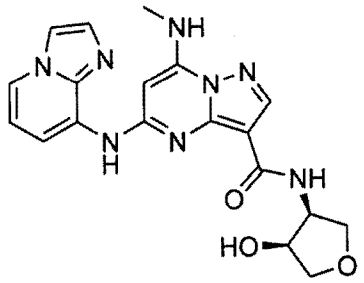
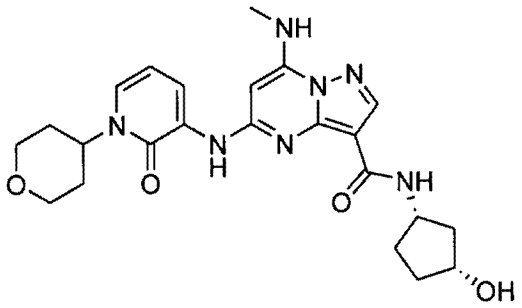
I-1240	
I-1241	
I-1242	
I-1243	

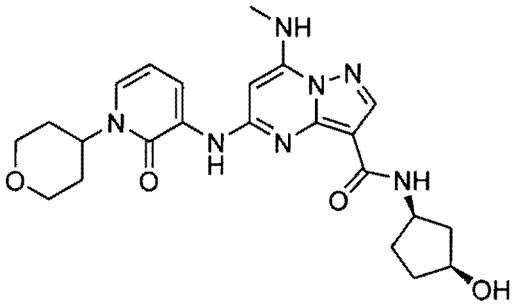
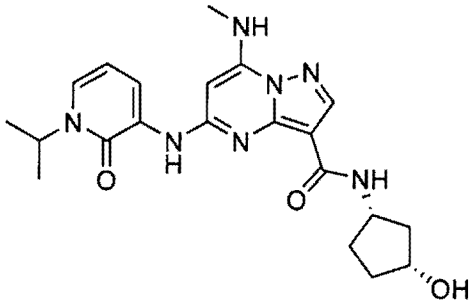
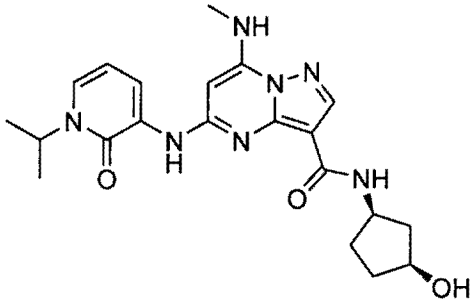
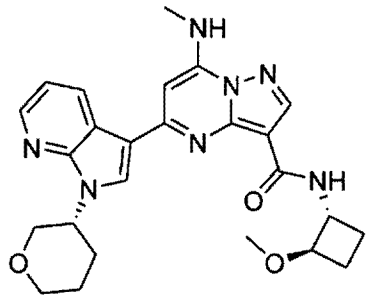
I-1244	
I-1245	
I-1246	
I-1247	

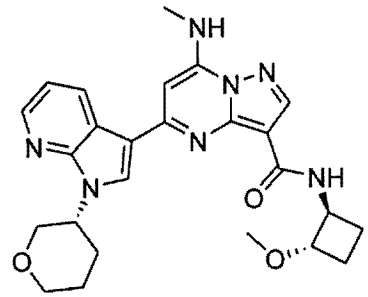
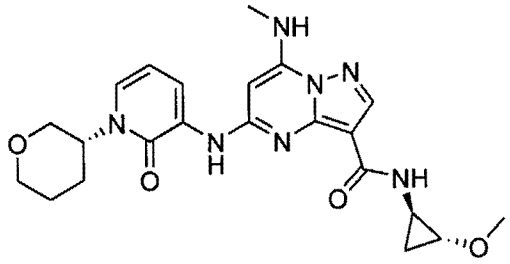
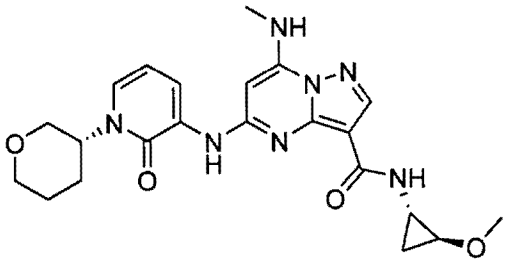
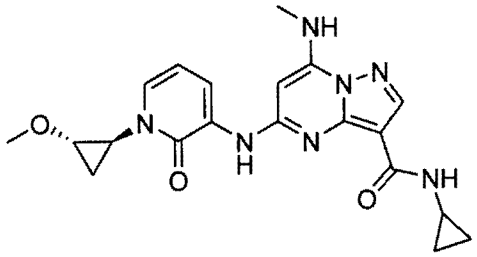
I-1248	
I-1249	
I-1250	
I-1251	

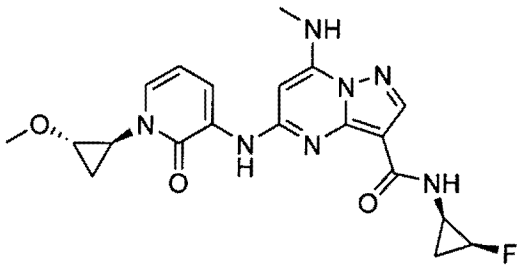
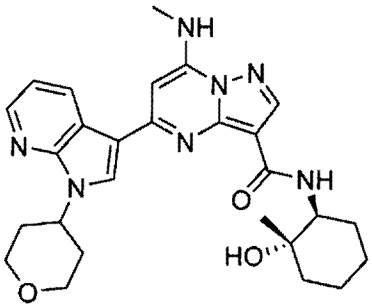
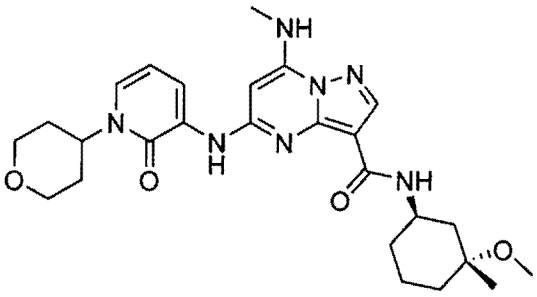
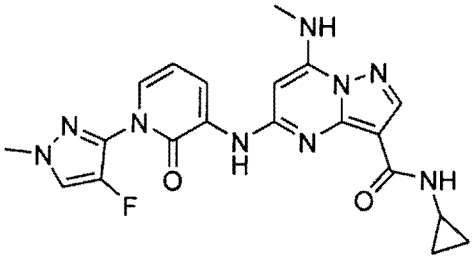
I-1252	
I-1253	
I-1254	
I-1255	

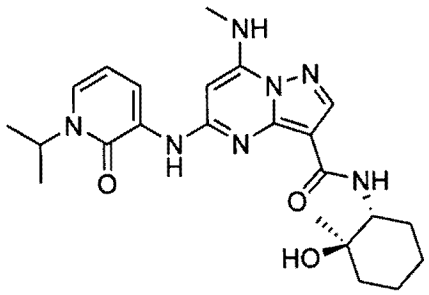
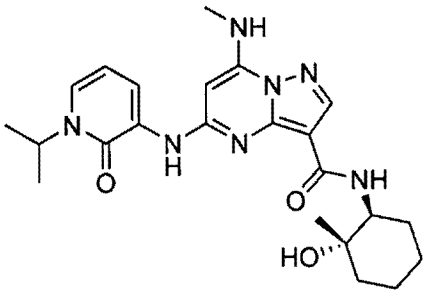
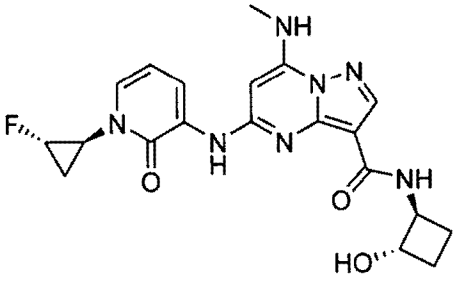
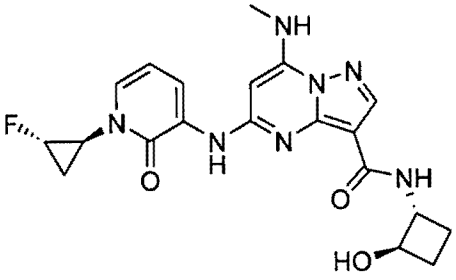
I-1256	
I-1257	
I-1258	
I-1259	

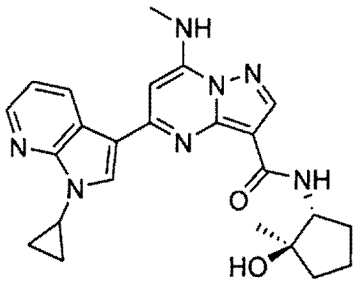
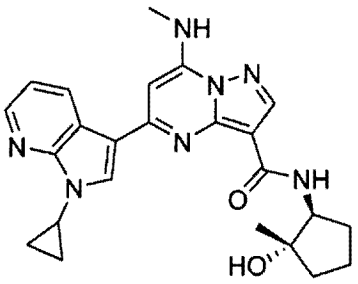
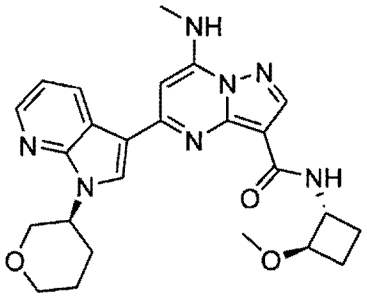
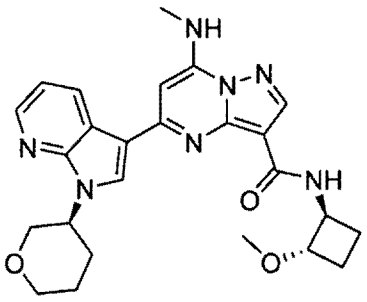
I-1260	
I-1261	
I-1262	
I-1263	

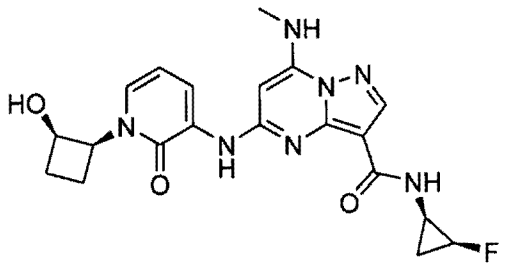
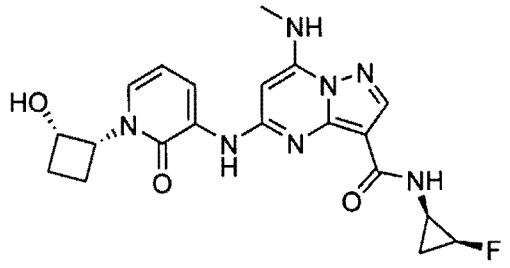
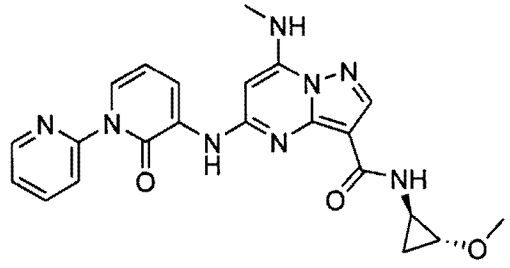
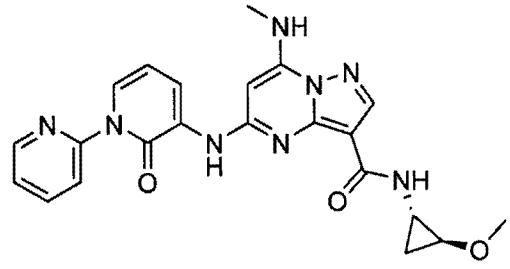
I-1264	
I-1265	
I-1266	
I-1267	

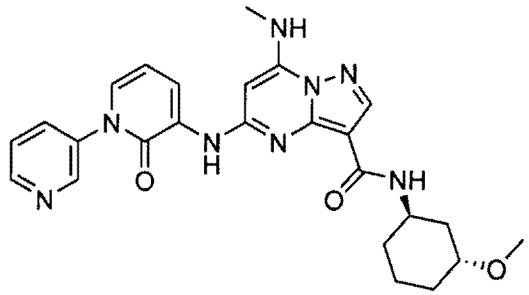
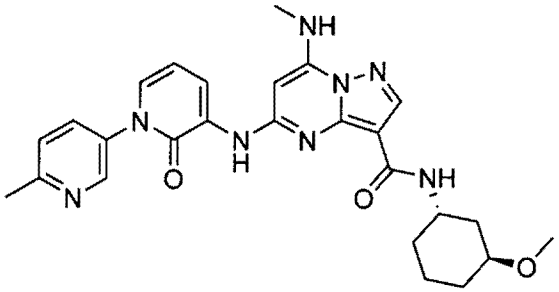
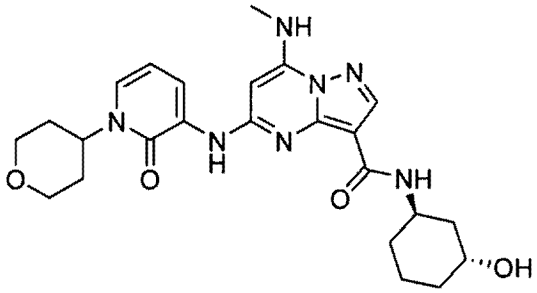
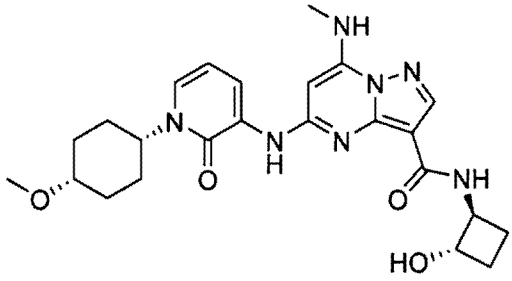
I-1268	
I-1269	
I-1270	
I-1271	

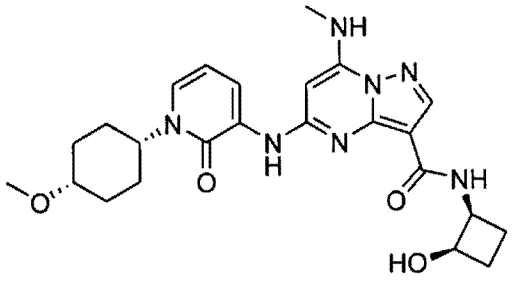
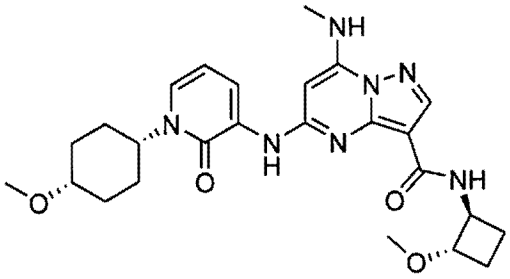
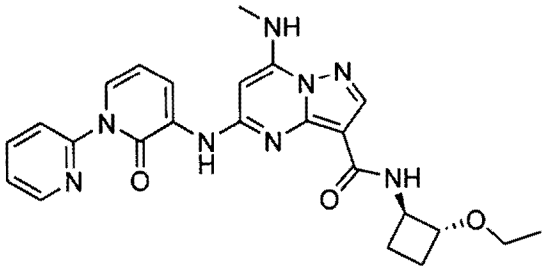
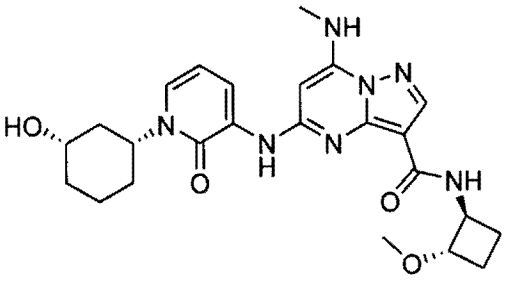
I-1272	
I-1273	
I-1274	
I-1275	

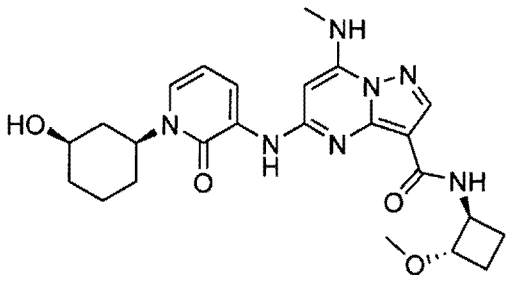
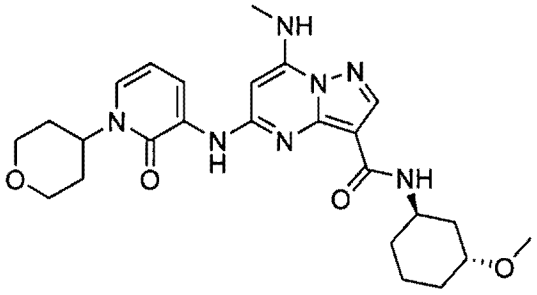
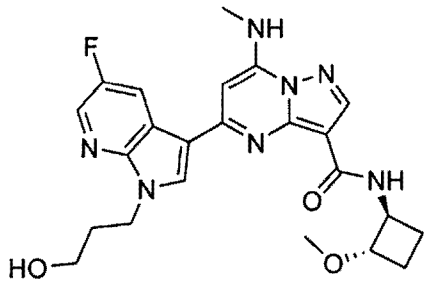
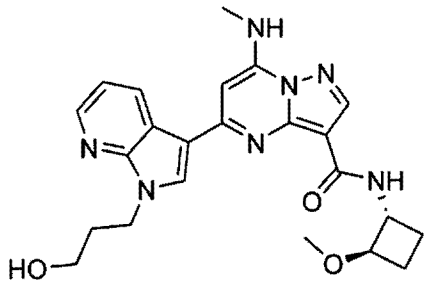
I-1276	
I-1277	
I-1278	
I-1279	

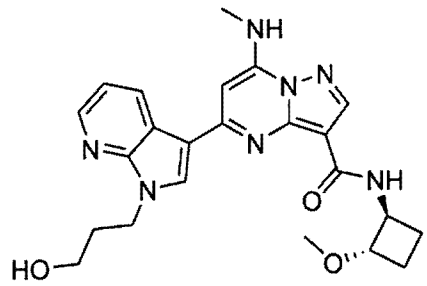
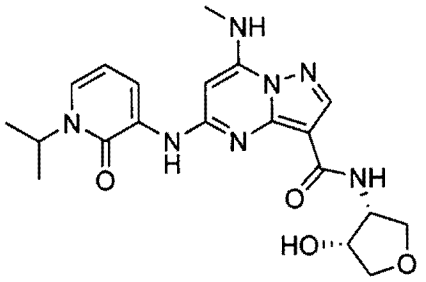
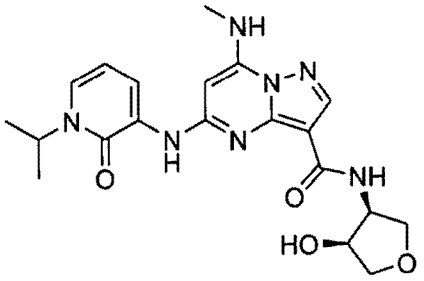
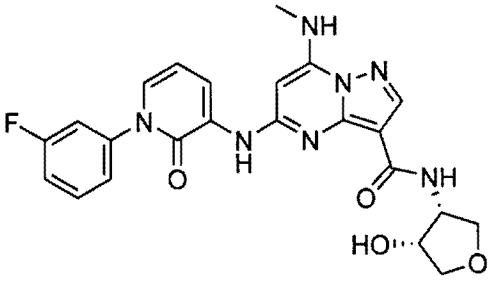
I-1280	
I-1281	
I-1282	
I-1283	

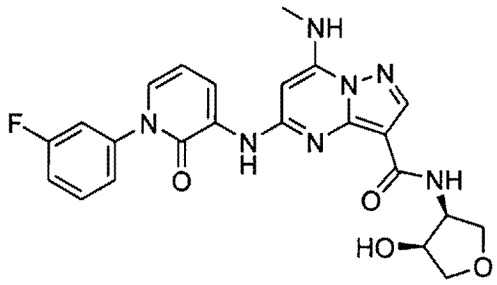
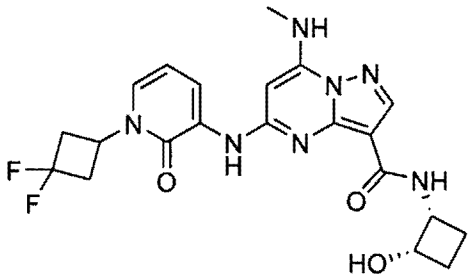
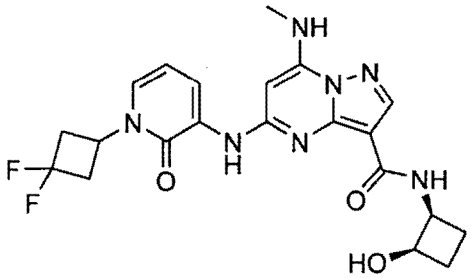
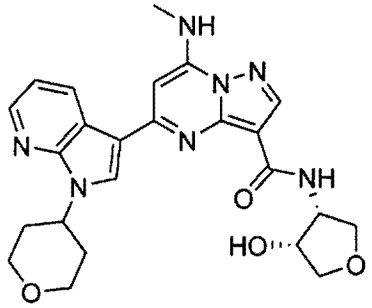
I-1284	
I-1285	
I-1286	
I-1287	

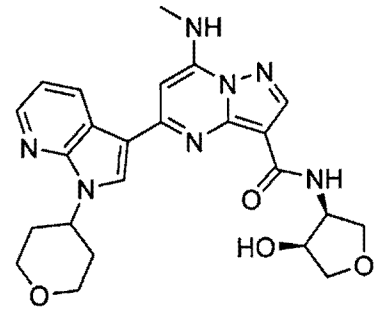
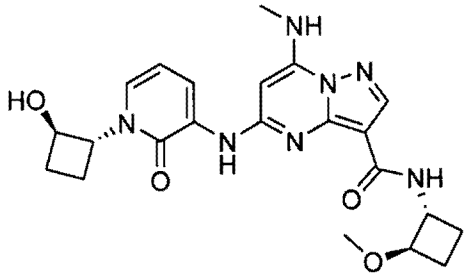
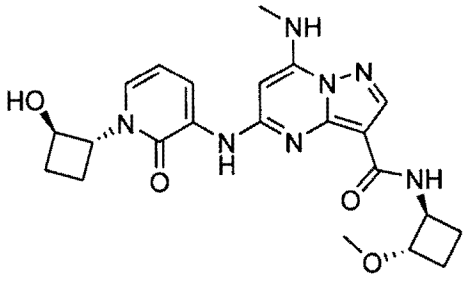
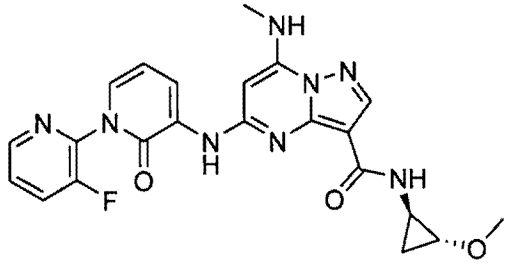
I-1288	
I-1289	
I-1290	
I-1291	

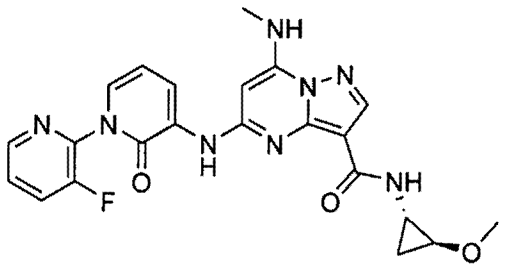
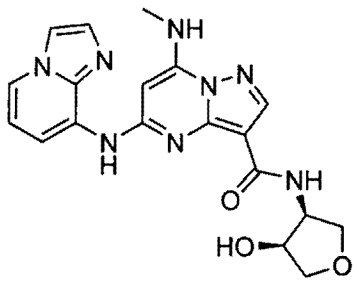
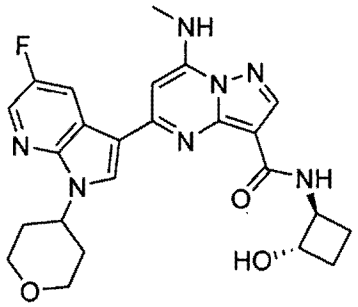
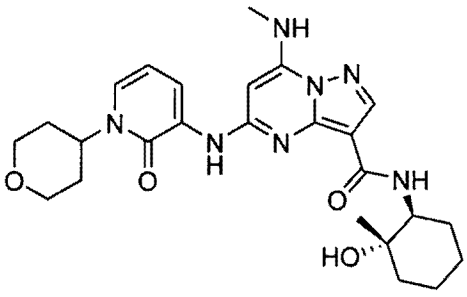
I-1292	
I-1293	
I-1294	
I-1295	

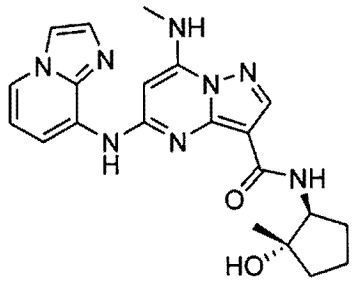
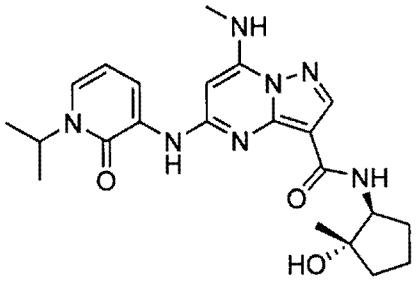
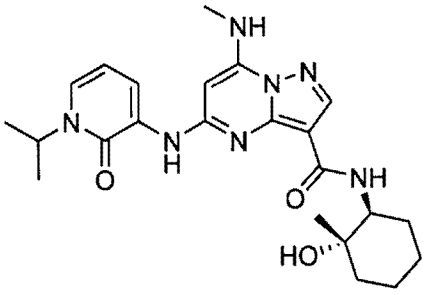
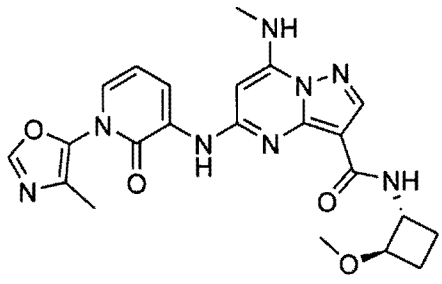
I-1296	
I-1297	
I-1298	
I-1299	

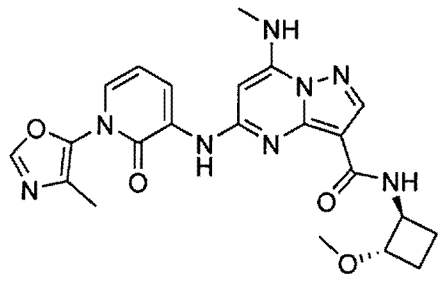
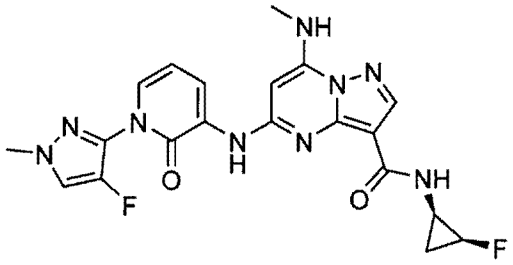
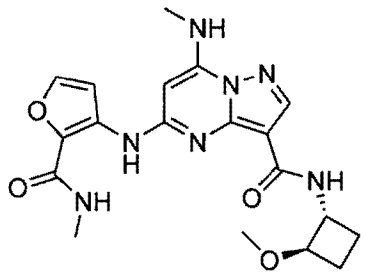
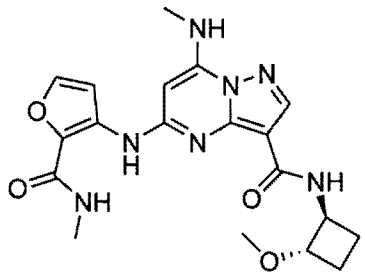
I-1300	
I-1301	
I-1302	
I-1303	

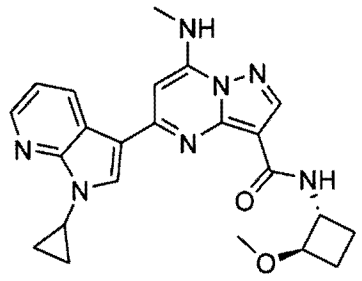
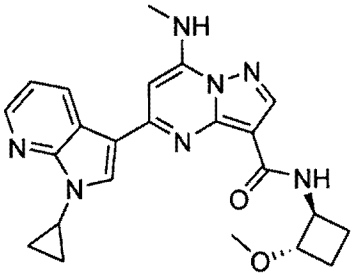
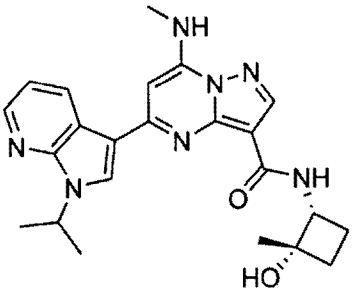
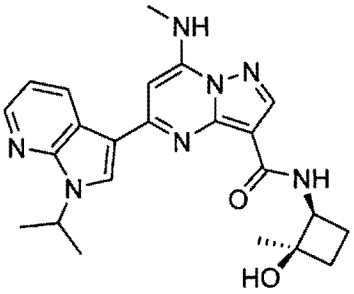
I-1304	
I-1305	
I-1306	
I-1307	

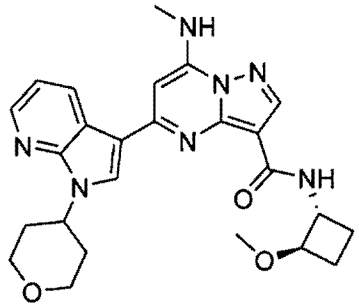
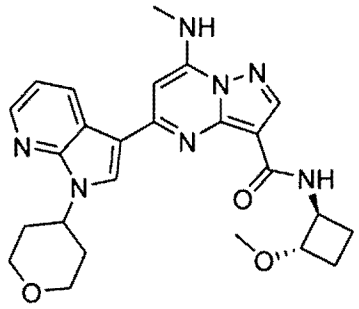
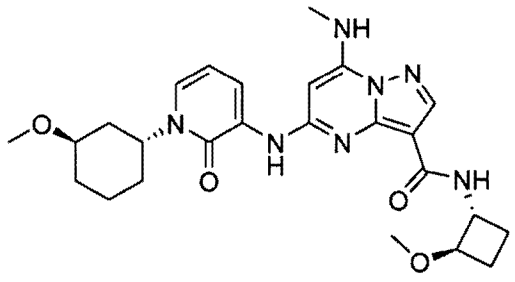
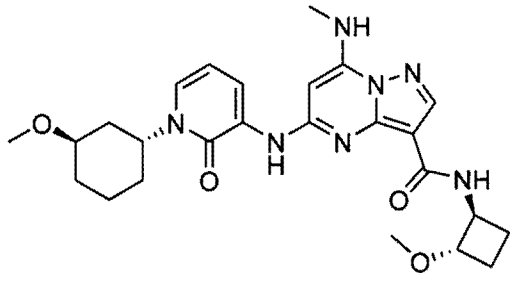
I-1308	
I-1309	
I-1310	
I-1311	

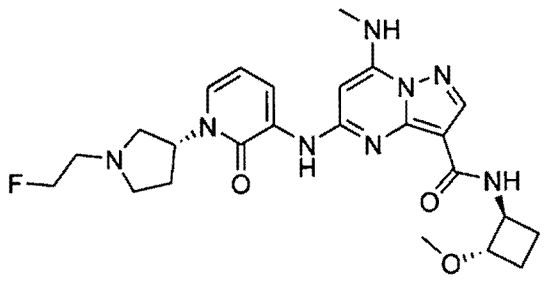
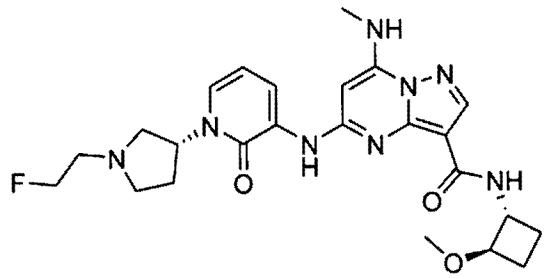
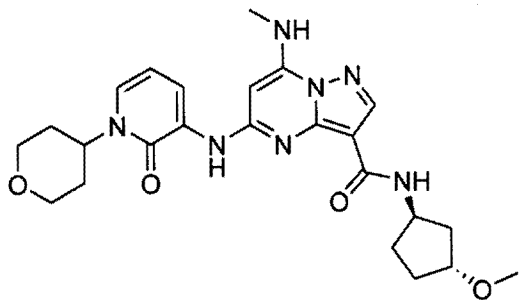
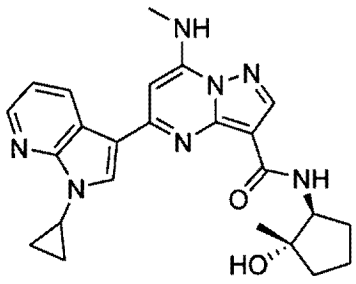
I-1312	
I-1313	
I-1314	
I-1315	

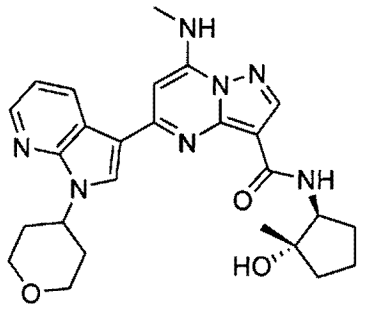
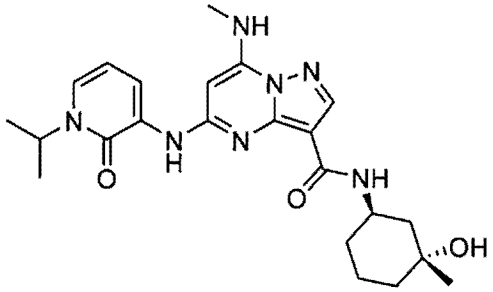
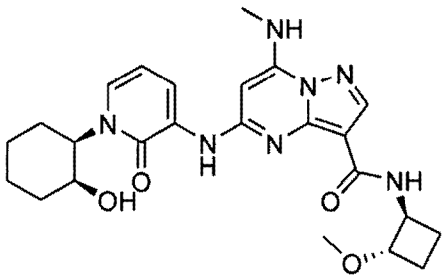
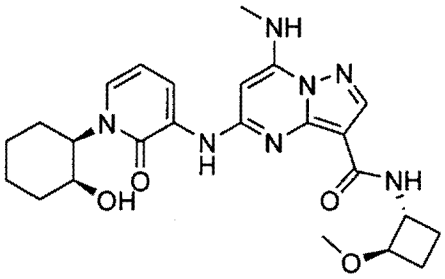
I-1316	
I-1317	
I-1318	
I-1319	

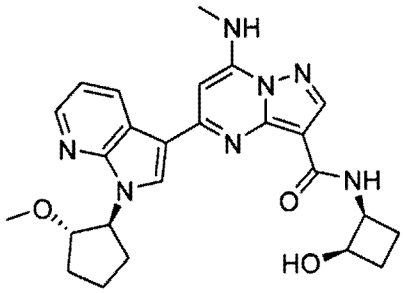
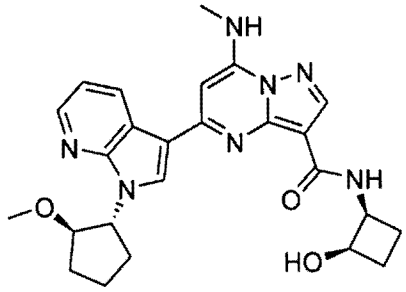
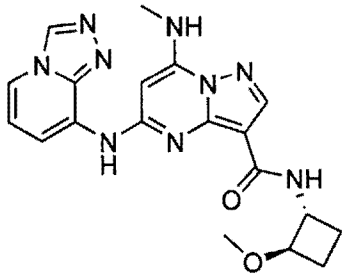
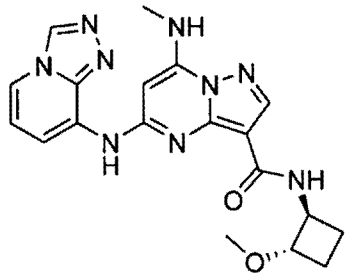
I-1320	
I-1321	
I-1322	
I-1323	

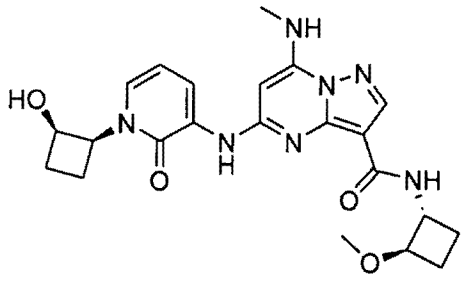
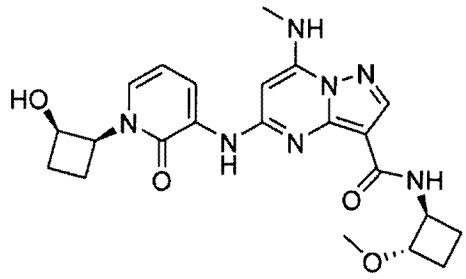
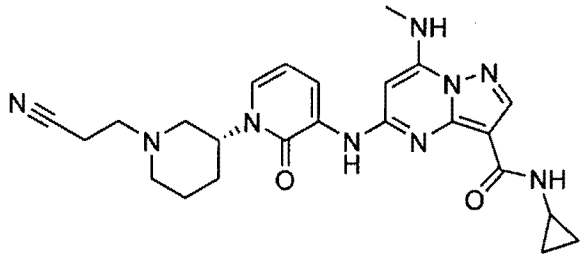
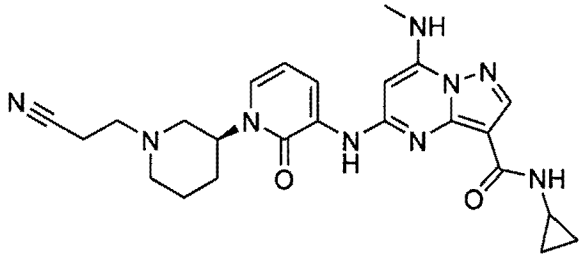
I-1324	
I-1325	
I-1326	
I-1327	

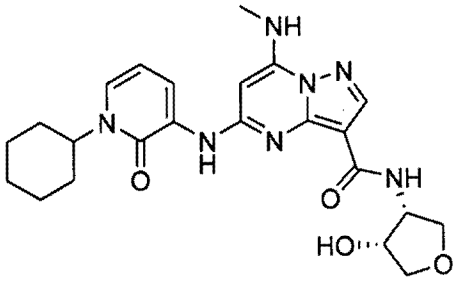
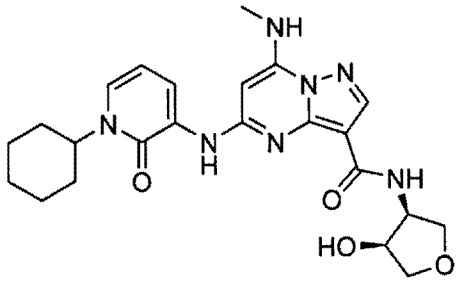
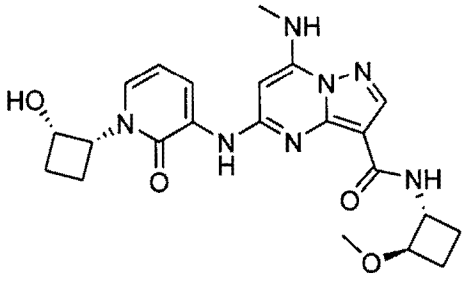
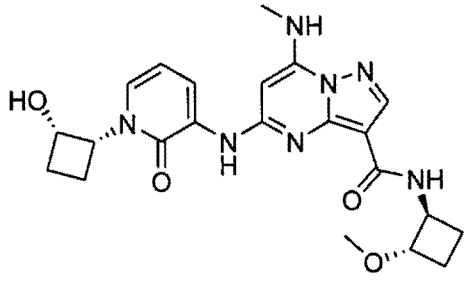
I-1328	
I-1329	
I-1330	
I-1331	

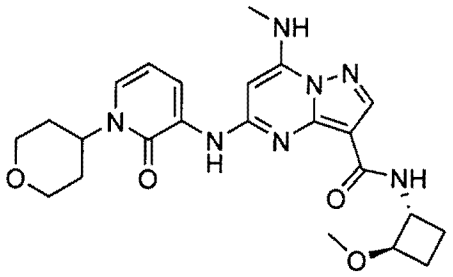
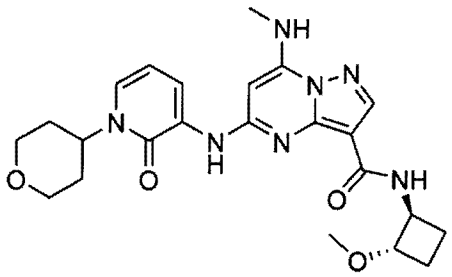
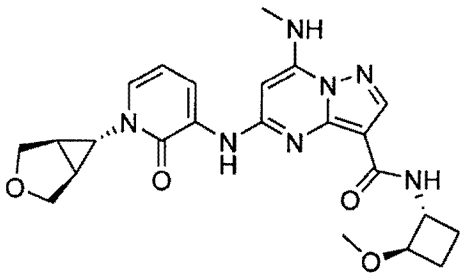
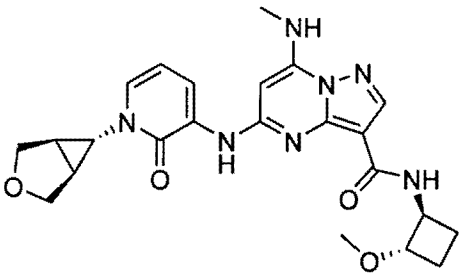
I-1332	
I-1333	
I-1334	
I-1335	

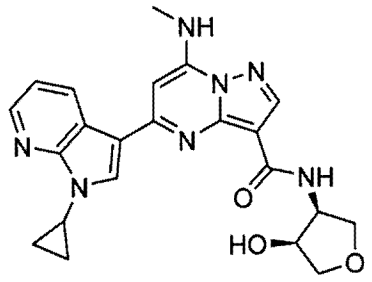
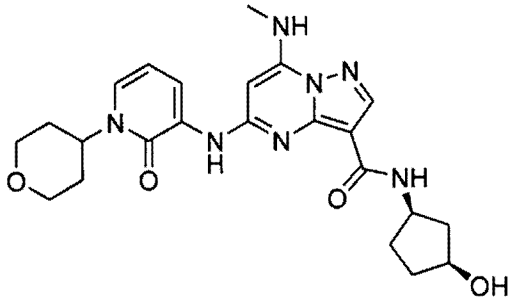
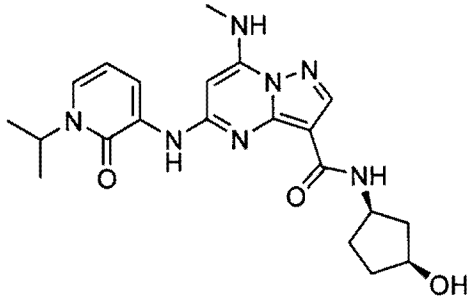
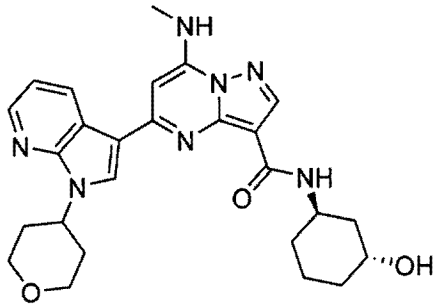
I-1336	
I-1337	
I-1338	
I-1339	

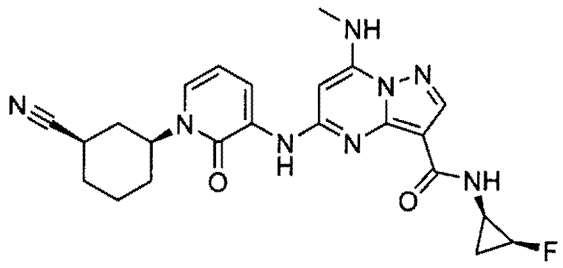
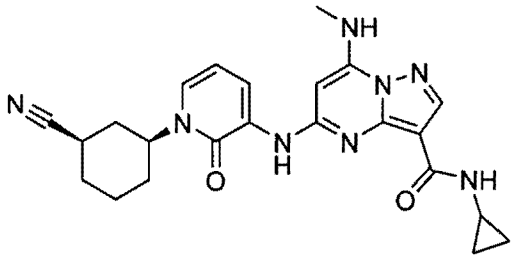
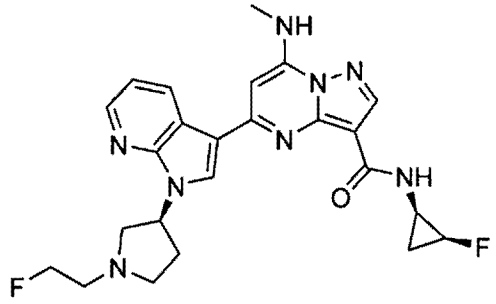
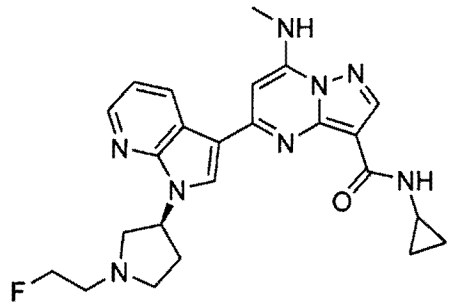
I-1340	
I-1341	
I-1342	
I-1343	

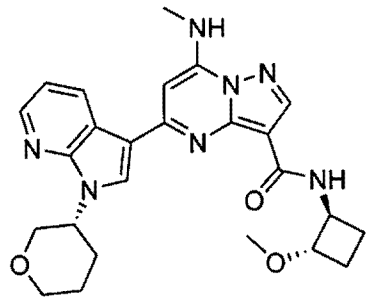
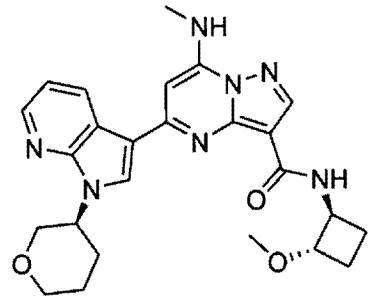
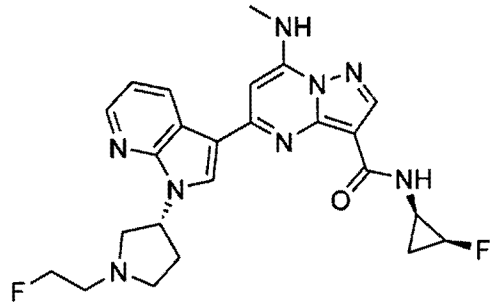
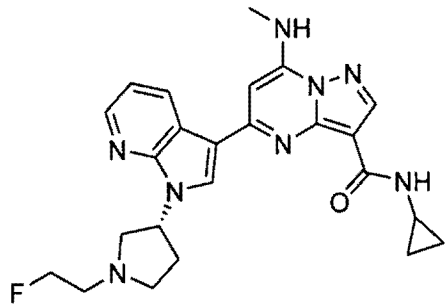
I-1344	
I-1345	
I-1346	
I-1347	

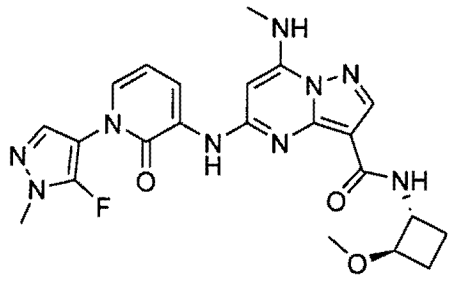
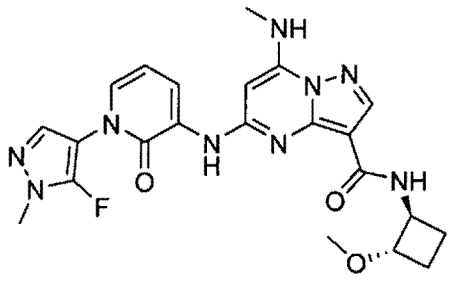
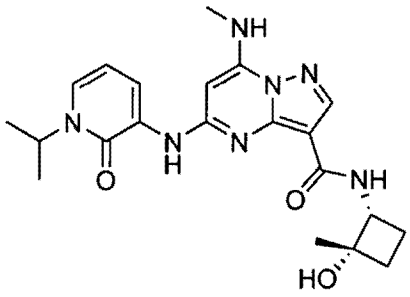
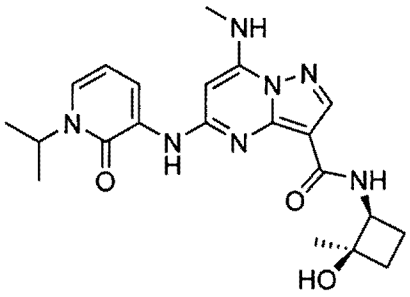
I-1348	
I-1349	
I-1350	
I-1351	

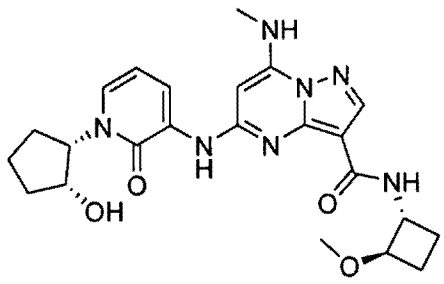
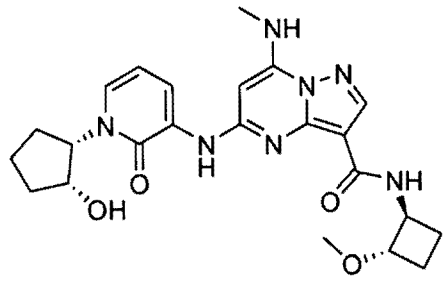
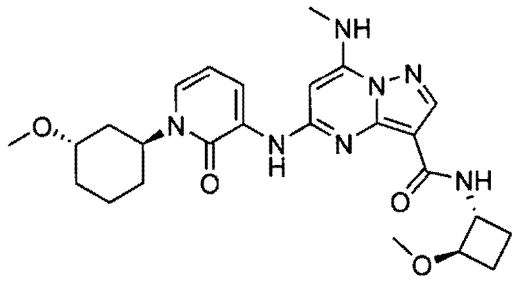
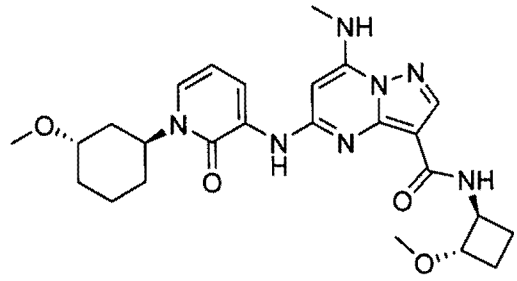
I-1352	
I-1353	
I-1354	
I-1355	

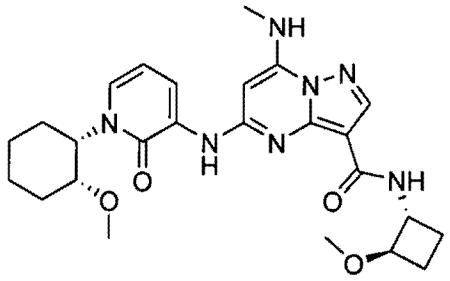
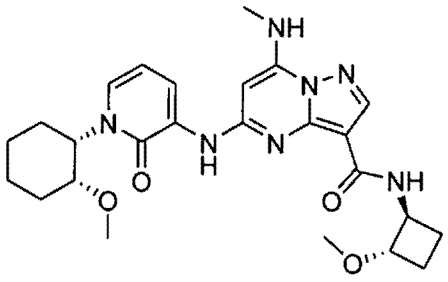
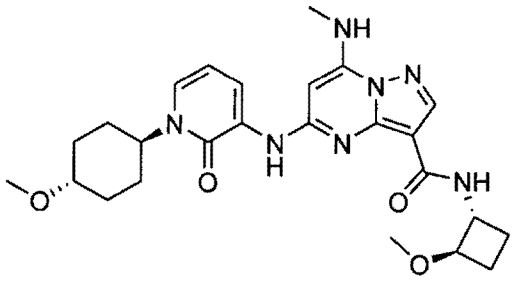
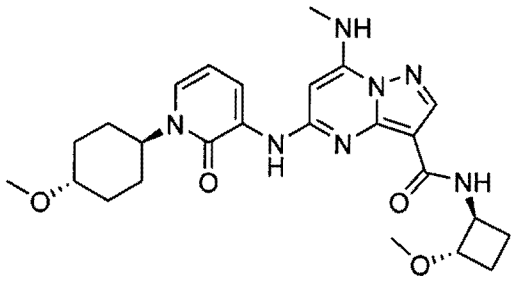
I-1356	
I-1357	
I-1358	
I-1359	

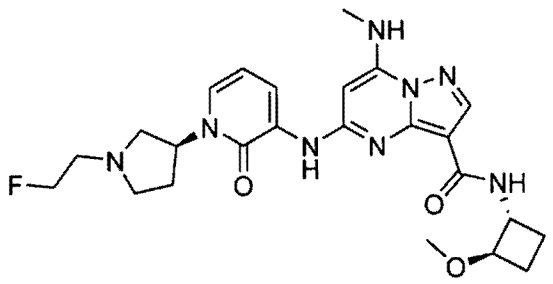
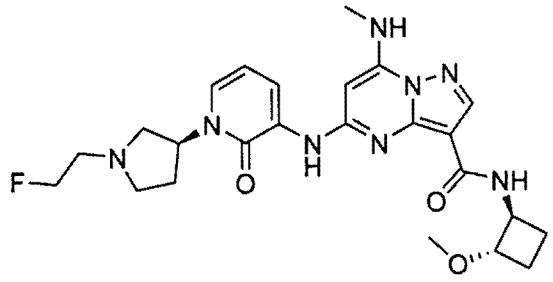
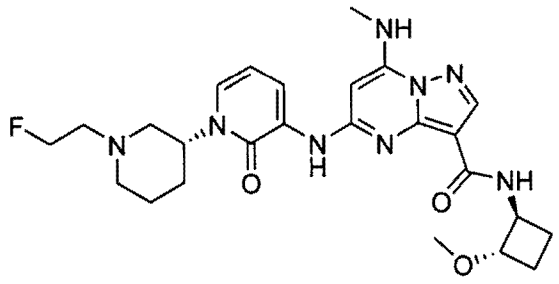
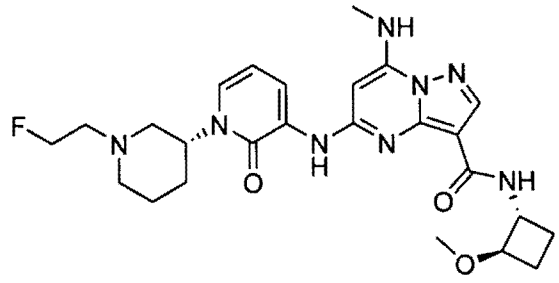
I-1360	
I-1361	
I-1362	
I-1363	

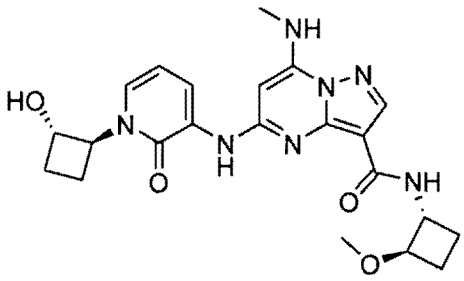
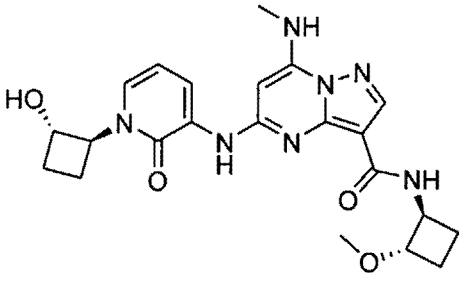
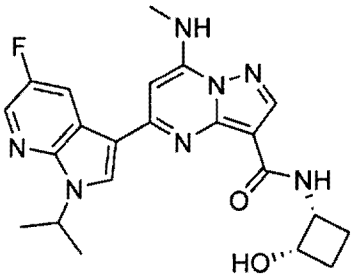
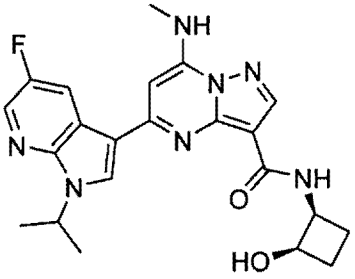
I-1364	
I-1365	
I-1366	
I-1367	

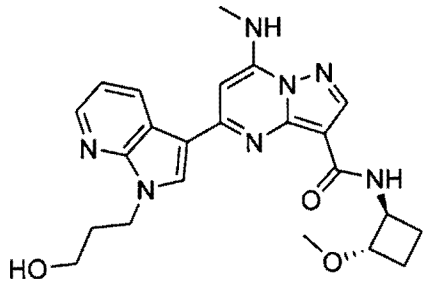
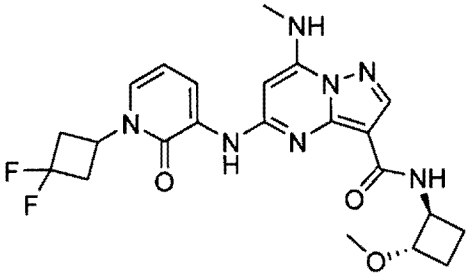
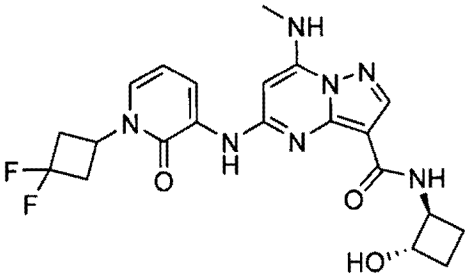
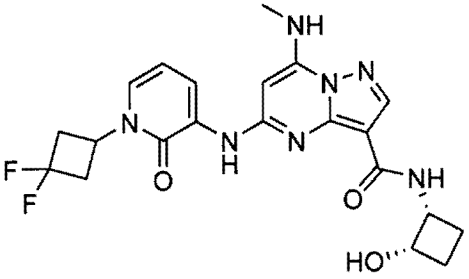
I-1368	
I-1369	
I-1370	
I-1371	

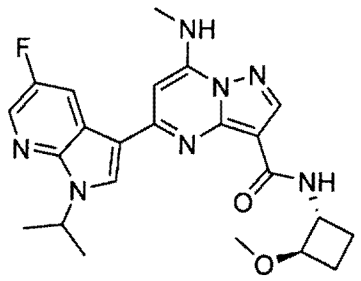
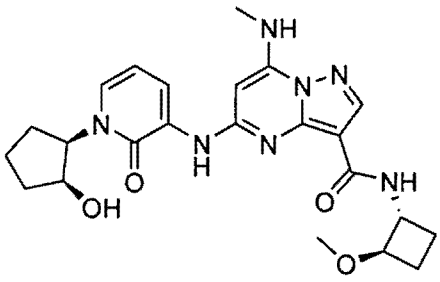
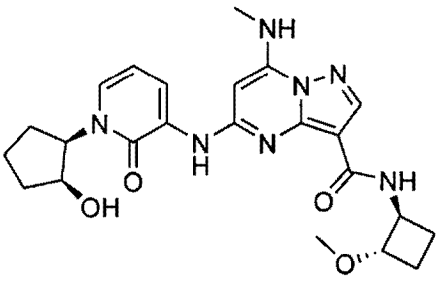
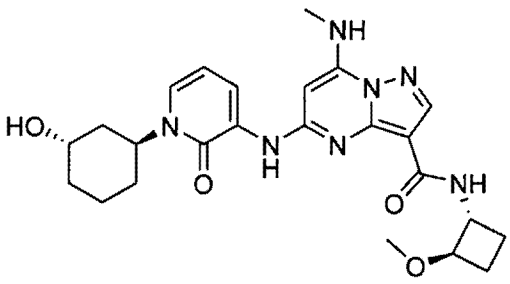
I-1372	
I-1373	
I-1374	
I-1375	

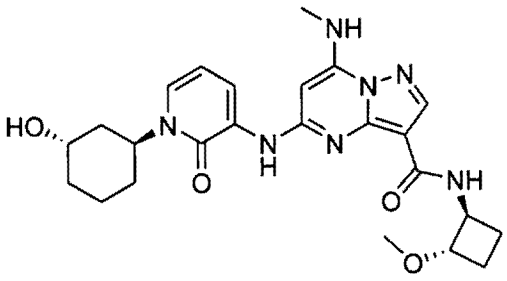
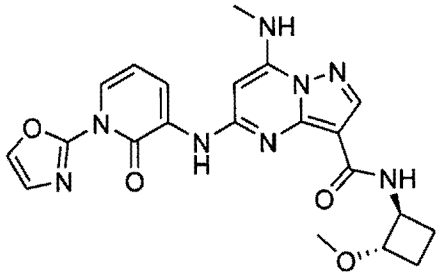
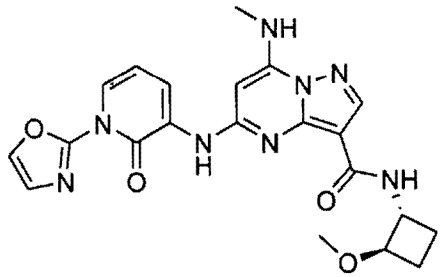
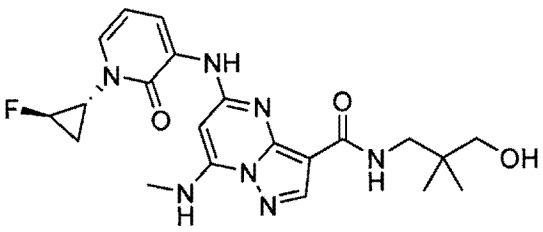
I-1376	
I-1377	
I-1378	
I-1379	

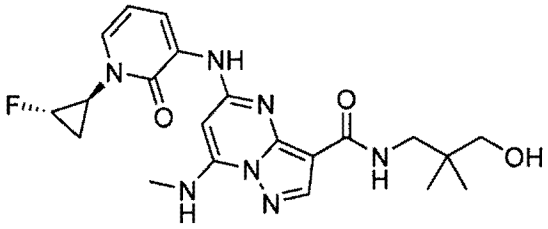
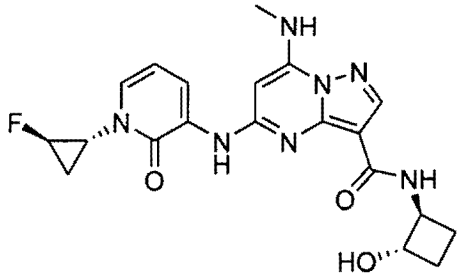
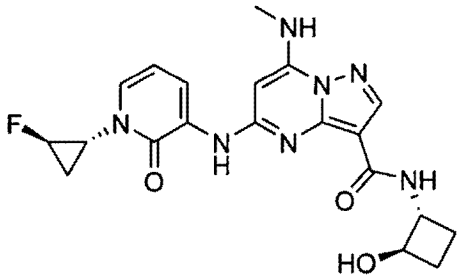
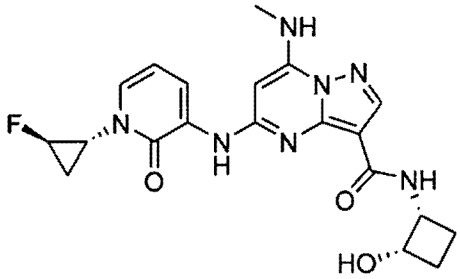
I-1380	
I-1381	
I-1382	
I-1383	

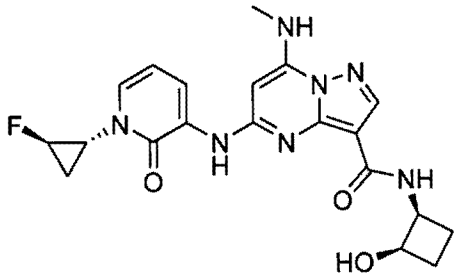
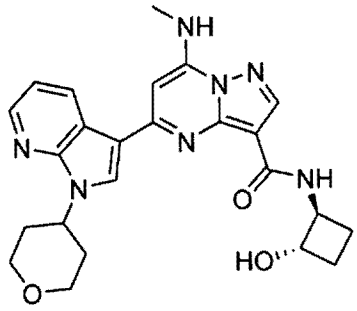
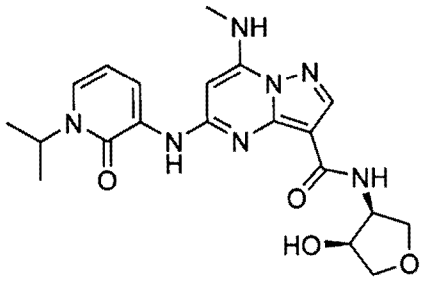
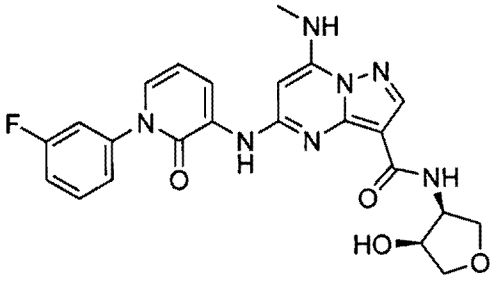
I-1384	
I-1385	
I-1386	
I-1387	

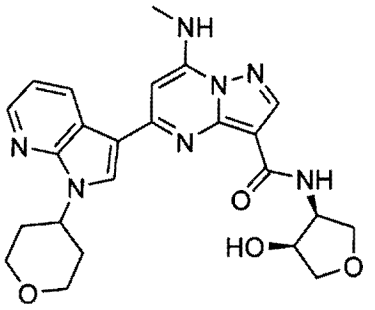
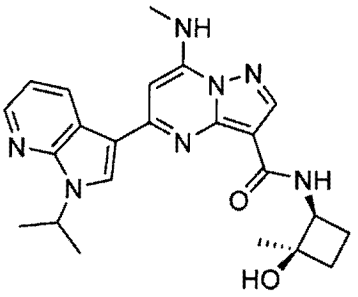
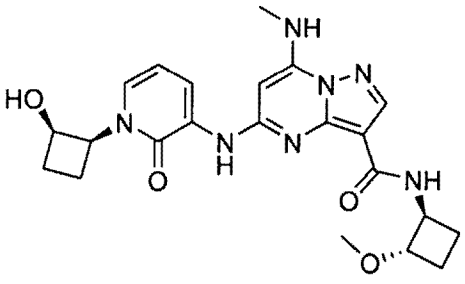
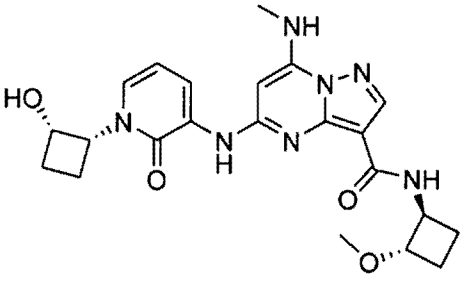
I-1388	
I-1389	
I-1390	
I-1391	

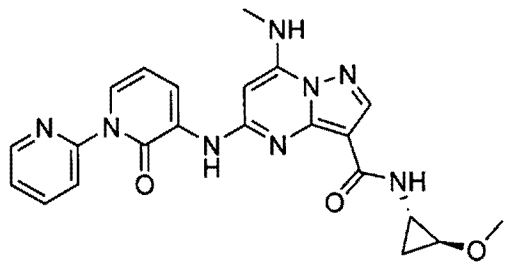
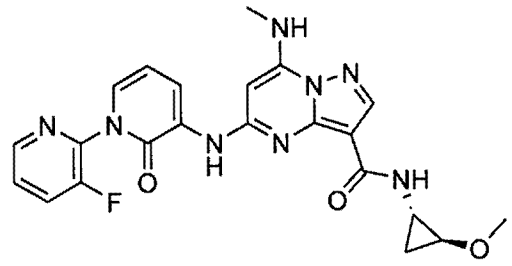
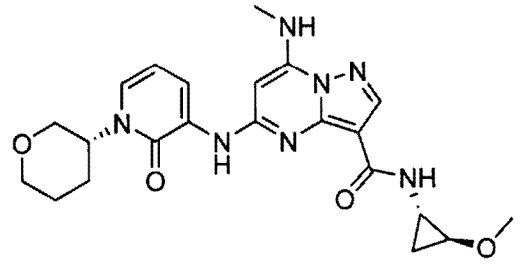
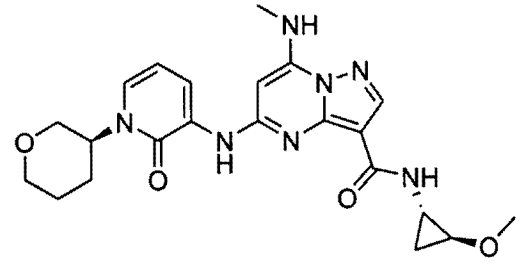
I-1392	
I-1393	
I-1394	
I-1395	

I-1396	
I-1397	
I-1398	
I-1399	

I-1400	
I-1401	
I-1402	
I-1403	

I-1404	
I-1405	
I-1406	
I-1407	

I-1408	
I-1409	
I-1410	
I-1411	

I-1412	
I-1413	
I-1414	
I-1415	

【0143】 在一些實施例中，該方法採用上表**1**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供上表**1**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含上表**1**中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

【0144】 在一些實施例中，本發明提供如上文所描述的式**I**或**I'**之化合物，其中如**表2**中所闡述，該化合物表示為「A」。在一些實施例中，本發明提供如上文所描述的式**I**或**I'**之化合物，其中如**表2**中所闡述，該化合物表示為「B」。在一些實施例中，本發明提供如上文所描述的式**I**或**I'**之化合物，其中如**表2**中所闡述，該化合物表示為「C」。在一些實施例中，本發明提供如上文所描述的式**I**或**I'**之化合物，其中如**表2**中所闡述，該化合物表示為「D」。在一些實施例中，本發明提供如上文所描述的式**I**或**I'**之化合物，其中如**表2**中所闡述，該化合物表示為「A」或「B」。在一些實施例中，本發明提供如上文所描述的式**I**或**I'**之化合物，其中如**表2**中所闡述，該化合物表示為「A」或「B」或「C」。在一些實施例中，本發明提供如上文所描述的式**I**或**I'**之化合物，其中如**表2**中所闡述，該化合物表示為「A」或「B」或「C」或「D」。

【0145】 在一些實施例中，本發明提供如上文所定義的式**I**或**I'**之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，或包含如上文所定義的式**I**或**I'**之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑的醫藥組合物，其係用作藥物。

【0146】 不希望受任何特定理論束縛，咸信抑制劑化合物或抑制劑化合物之側接部分與相關水之接近性促進該抑制劑化合物或抑制劑化合物之側接部分對該水之代替或破壞。在一些實施例中，經抑制劑化合物或抑制劑化合物之側接部分代替或破壞之水分子係不穩定水分子。

【0147】 在某些實施例中，該方法採用包含TYK2及抑制劑之複合物，其中TYK2之至少一個不穩定水經抑制劑代替或破壞。在一些實施例中，至少兩個所選不穩定水經抑制劑代替或破壞。

4. 提供本發明化合物之通用方法

【0148】 本發明化合物一般可藉由熟習此項技術者已知用於類似化合物之合成及/或半合成方法及藉由本文實例中詳細描述之方法製備或分離。

5. 使用、調配及投與

醫藥學上可接受之組合物

【0149】 根據另一實施例，本發明提供一種組合物，其包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。本發明組合物中化合物之量係使得可有效可量測地抑制生物樣品中或患者中之TYK2蛋白質激酶或其突變體。在某些實施例中，本發明組合物中化合物之量係使得可有效可量測地抑制生物樣品中或患者中之TYK2蛋白質激酶或其突變體。在某些實施例中，本發明之組合物經調配用於向需要該組合物之患者投與。在一些實施例中，本發明之組合物經調配用於經口投與患者。

【0150】 如本文所使用，術語「患者」意指動物，較佳為哺乳動物且最佳為人類。

【0151】 術語「醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑」係指不破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。可用於本發明組合物中之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白諸如人類血清白蛋白、緩衝物質諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啶酮、基於

纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0152】「醫藥學上可接受之衍生物」意謂在投與接受者時能夠直接或間接地提供本發明化合物或其抑制性活性代謝物或殘餘物的本發明化合物之任何無毒鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物。

【0153】如本文所使用，術語「其抑制性活性代謝物或殘餘物」意謂其代謝物或殘餘物亦為TYK2蛋白質激酶或其突變體之抑制劑。

【0154】本發明組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器投與。如本文中所使用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸液技術。較佳地，組合物係經口、腹膜內或靜脈內投與。本發明組合物之無菌可注射形式可為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術，使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，通常將無菌不揮發性油用作溶劑或懸浮介質。

【0155】出於此目的，可以採用任何溫和的不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。脂肪酸，諸如油酸及其甘油酯衍生物，以及天然醫藥學上可接受之油，諸如橄欖油或蓖麻油，尤其是其聚氧乙烯化形式，可用於製備可注射劑。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或通常用於調配包括乳液及懸浮液在內的醫藥學上可接受之劑型之類似分散劑。其他常用界面活性劑，諸如Tween、

Span及其他乳化劑，或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增強劑亦可用於調配之目的。

【0156】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可以任何經口可接受之劑型經口投與，包括(但不限於)膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在用於經口使用之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。亦通常添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投與，有用的稀釋劑包括乳糖及乾燥之玉米澱粉。當經口使用需要水性懸浮液時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

【0157】 或者，本發明之醫藥學上可接受之組合物可以供直腸投與之栓劑形式投與。此等栓劑可藉由將藥劑與適合非刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體，且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。該等材料包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0158】 本發明的醫藥學上可接受之組合物亦可局部投與，尤其是當治療目標包括藉由局部施用易於進入之區域或器官，包括眼睛、皮膚或下腸道之疾病時 容易製備適合用於此等區域或器官中之每一種的局部調配物。

【0159】 用於下腸道之局部施用可以直腸栓劑調配物(參見上文)形式或以適合灌腸調配物形式實現。亦可使用局部經皮貼片。

【0160】 對於局部施用而言，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組分之適合軟膏形式。用於局部投與本發明化合物之載劑包括(但不限於)礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，所提供的醫藥學上可接受之組合物可以含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可

接受之載劑中之活性組分的適合洗劑或乳膏形式調配。適合載劑包括(但不限於)礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

【0161】 對於眼科使用，所提供的醫藥學上可接受之組合物可調配為具有或不具有防腐劑(諸如氯苄烷銨)的於等張pH經調整之無菌生理食鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張pH經調整之無菌生理食鹽水中的溶液。或者，對於眼科使用，醫藥學上可接受之組合物可以軟膏(諸如石蠟脂)形式調配。

【0162】 本發明之醫藥學上可接受之組合物亦可藉由鼻氣霧劑或吸入劑投與。此類組合物係根據醫藥調配技術中熟知之技術製備，且可採用苯甲醇或其他適合的防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知增溶劑或分散劑製備為於生理食鹽水中之溶液形式。

【0163】 最佳地，本發明的醫藥學上可接受之組合物係調配用於經口投與。此類調配物可在存在或不存在食物情況下投與。在一些實施例中，本發明之醫藥學上可接受之組合物係在不存在食物情況下投與。在其他實施例中，本發明的醫藥學上可接受之組合物係在食物存在情況下投與。

【0164】 可與載劑材料組合以產生呈單一劑型之組合物的本發明化合物之量將取決於所治療之宿主及特定投與模式而變化。較佳地，所提供之組合物應調配成使得可向接受此等組合物之患者投與在0.01毫克/公斤體重/天至100毫克/公斤體重/天之間之劑量的抑制劑。

【0165】 亦應瞭解，用於任何特定患者之具體劑量及治療方案將取決於多種因素，包括所用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀

況、性別、膳食、投與時間、排泄速率、藥物組合以及治療醫師之判斷及所治療特定疾病之嚴重強度。組合物中本發明化合物之量亦取決於組合物中之特定化合物而定。

化合物及醫藥學上可接受之組合物之用途

【0166】本文所描述之化合物及組合物一般可用於抑制一或多種酶之激酶活性。在一些實施例中，本發明之化合物及方法所抑制之激酶係TYK2。

【0167】TYK2係蛋白質激酶之傑納斯激酶(Janus kinase，JAK)家族之非受體酪胺酸激酶成員。哺乳動物JAK家族由四個成員TYK2、JAK1、JAK2及JAK3組成。包括TYK2之JAK蛋白與細胞介素信號傳導成一體。TYK2與I型及II型細胞介素受體之細胞質結構域，以及干擾素I及III型受體締合且在細胞介素結合時經該等受體活化。TYK2活化中所涉及之細胞介素包括干擾素(例如IFN-α、IFN-β、IFN-κ、IFN-δ、IFN-ε、IFN-τ、IFN-ω及IFN-ζ (亦稱為限制素)及介白素(例如IL-4、IL-6、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-22、IL-23、IL-27、IL-31、抑瘤素M、睫狀神經營養因子、心營養素1、心營養素樣細胞介素及LIF)。Velasquez等人，「A protein kinase in the interferon α/β signaling pathway」, Cell (1992) 70:313；Stahl等人，「Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6β receptor components」, Science (1994) 263:92；Finbloom等人，「IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of Tyk2 and Jak1 and the differential assembly of Stat1 and Stat3 complexes in human T cells and monocytes」, J. Immunol. (1995) 155:1079；Bacon等人，「Interleukin 12 (IL-12) induces tyrosine

phosphorylation of Jak2 and Tyk2: differential use of Janus family kinases by IL-2 and IL-12」, J. Exp. Med. (1995) 181:399；Welham等人,「Interleukin-13 signal transduction in lymphohemopoietic cells: similarities and differences in signal transduction with interleukin-4 and insulin」, J. Biol. Chem. (1995) 270:12286；Parham等人,「A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rβ1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R」, J. Immunol. (2002) 168:5699。接著，經活化之TYK2繼而使其他信號傳導蛋白質磷酸化，該等蛋白質諸如STAT家族成員，包括STAT1、STAT2、STAT4及STAT6。

【0168】IL-23引起之TYK2活化與發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎相關。Duerr等人,「A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene」, Science (2006) 314:1461-1463。作為IL-23之下游效應子，TYK2亦在牛皮癬、僵直性脊椎炎及白塞氏病(Behçet's disease)中發揮作用。Cho等人,「Genomics and the multifactorial nature of human auto-immune disease」, N. Engl. J. Med (2011) 365:1612-1623；Cortes等人,「Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci」, Nat. Genet. (2013) 45(7):730-738；Remmers等人,「Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease」, Nat. Genet. (2010) 42:698-702。關於2,622名患有牛皮癬之個體的全基因組關聯研究鑑別出疾病易感性與TYK2之間的關聯。Strange等人,「A genome-wide association

study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1」, Nat. Genet. (2010) 42:985-992。TYK2之基因剔除或酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)抑制明顯減少IL-23及IL-22誘發之皮炎。Ishizaki等人,「Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation」, Intl. Immunol. (2013), doi: 10.1093/intimm/dxt062。

【0169】TYK2亦在諸如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺癌及囊腫性纖維化之呼吸道疾病中發揮作用。杯狀細胞增生(GCH)及黏液分泌過多係由IL-13誘導之TYK2活化介導，其又使STAT6活化。Zhang等人,「Docking protein Gab2 regulates mucin expression and goblet cell hyperplasia through TYK2/STAT6 pathway」, FASEB J. (2012) 26:1-11。

【0170】TYK2活性降低將保護關節免受膠原蛋白抗體誘發之關節炎影響，膠原蛋白抗體誘發之關節炎係人類風濕性關節炎之一個模型。在機理上，Tyk2活性降低會使T_h1/T_h17相關細胞介素及基質金屬蛋白酶，及炎症之其他關鍵標記物之產生減少。Ishizaki等人,「Tyk2 deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice」, Intl. Immunol. (2011) 23(9):575-582。

【0171】與對照組相比，TYK2基因剔除小鼠在實驗性自體免疫性腦脊髓炎(EAE，即多發性硬化症(MS)之動物模型)中顯示出完全抗性，且在脊髓中無CD4 T細胞浸潤，表明TYK2對MS中致病性CD4介導之疾病發展至關重要。Oyamada等人,「Tyrosine Kinase 2 Plays Critical Roles in the Pathogenic CD4 T Cell Responses for the Development of

Experimental Autoimmune Encephalomyelitis」, J. Immunol. (2009) 183:7539-7546。由此確證將TYK2表現增加與MS易感性相關聯之早期研究。Ban等人,「Replication analysis identifies TYK2 as a multiple sclerosis susceptibility factor」, Eur J. Hum. Genet. (2009) 17:1309-1313。TYK2之功能缺失突變導致神經元之髓鞘脫失減少及髓鞘再生增加,進一步表明TYK2抑制劑在治療MS及其他CNS脫髓鞘病症中之作用。

【0172】 TYK2係IL-12及IL-23共有之唯一信號傳導信使。TYK2基因剔除減少小鼠中甲基化BSA注射誘發之腳掌厚度(footpad thickness)、咪喹莫特(imiquimod)誘發之牛皮癬樣皮膚炎症及硫酸葡聚糖鈉或2,4,6-三硝基苯磺酸誘發之結腸炎。

【0173】 各種I型IFN信號傳導基因與全身性紅斑狼瘡(SLE,一種自體免疫病症)之共同聯繫及關聯研究顯示出TYK2之功能缺失突變與具有感染成員之家庭中SLE發病率降低之間較強且顯著的相關性。Sigurdsson等人,「Polymorphisms in the Tyrosine Kinase 2 and Interferon Regulatory Factor 5 Genes Are Associated with Systemic Lupis Erythematosus」, Am. J. Hum. Genet. (2005) 76:528-537。患有SLE之個體與未感染組之全基因組關聯研究顯示出TYK2基因座與SLE之間非常顯著的相關性。Graham等人,「Association of NCF2, IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with Systemic Lupus Erythematosus」, PLoS Genetics (2011) 7(10):e1002341。

【0174】 經顯示,TYK2在維持腫瘤監視中發揮重要作用且TYK2基因剔除小鼠顯示受損的細胞毒性T細胞反應及加速的腫瘤發展。然而,此

等作用與自然殺手細胞(NK)及細胞毒性T淋巴細胞之有效抑制相關，表明TYK2抑制劑將特別適合於治療自體免疫病症或移植排斥反應。雖然其他JAK家族成員諸如JAK3在免疫系統中具有類似作用，但已表明，TYK2係優良的靶，因為其參與較少且較緊密相關之信號傳導路徑，產生較小的脫靶效應。Simma等人，「Identification of an Indispensable Role for Tyrosine Kinase 2 in CTL-Mediated Tumor Surveillance」, Cancer Res. (2009) 69:203-211。

【0175】 然而，與Simma等人所觀察到的腫瘤監視降低矛盾的是，關於T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)進行之研究指示，T-ALL在很大程度上取決於IL-10經由TYK2，藉由STAT1介導之信號轉導，經由上調抗凋亡蛋白質BCL2來維持癌細胞存活。TYK2而非其他JAK家族成員之阻斷基因表現會減少細胞生長。促進癌細胞存活的TYK2之特定活化突變包括FERM結構域(G36D、S47N及R425H)、JH2結構域(V731I)及激酶結構域(E957D及R1027H)之該等突變。然而，亦鑑別出TYK2之激酶功能係增加癌細胞存活率所需的，因為TYK2酶除導致轉化失敗之活化突變(E957D)以外，還具有激酶死亡突變(M978Y或M978F)。Sanda等人，「TYK2-STAT1-BCL2 Pathway Dependence in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia」, Cancer Disc. (2013) 3(5):564-577。

【0176】 因此，已表明，選擇性抑制TYK2係患有IL-10及/或BCL2成癮(addicted)腫瘤之患者，諸如70%之成人T細胞白血病病例之適合靶。Fontan等人，「Discovering What Makes STAT Signaling TYK in T-ALL」, Cancer Disc. (2013) 3:494-496。

【0177】 亦已顯示，TYK2介導之STAT3信號傳導可介導由澱粉狀

蛋白-β (Aβ)肽引起之神經元細胞死亡。在投與Aβ之後，STAT3之TYK2磷酸化減少導致神經元細胞死亡減少，且已在阿茲海默氏病患者之死後腦中觀察到STAT3磷酸化增加。Wan等人,「Tyk/STAT3 Signaling Mediates β-Amyloid-Induced Neuronal Cell Death: Implications in Alzheimer's Disease」, J. Neurosci. (2010) 30(20):6873-6881。

【0178】 JAK-STAT信號傳導路徑之抑制亦涉及毛髮生長及斑禿相關脫髮之逆轉。Xing等人,「Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition」, Nat. Med. (2014) 20: 1043-1049；Harel等人,「Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth」, Sci. Adv. (2015) 1(9):e1500973。

【0179】 因此，抑制TYK2活性之化合物係有益的，尤其是對JAK2具有選擇性之該等化合物。此類化合物應提供在無與JAK2抑制相關之副作用情況下有利地治療一或多種本文所描述之病況的藥理學反應。

【0180】 儘管TYK2抑制劑係此項技術中已知的，但仍不斷地需要提供具有更有效或更有利的醫藥學相關特性之新穎抑制劑。舉例而言，具有增加之活性、對其他JAK激酶(尤其是JAK2)具有選擇性且具有ADMET(吸收、分佈、代謝、排泄及/或毒性)特性之化合物。因此，在一些實施例中，本發明提供顯示出對JAK2之選擇性的TYK2抑制劑。

【0181】 可在活體外、活體內或細胞株中分析在本發明中用作TYK2或其突變體之抑制劑的化合物之活性。活體外分析包括測定磷酸化活性及/或後續功能結果，或活化之TYK2或其突變體之ATP酶活性之抑制的分析。替代的活體外分析對抑制劑結合至TYK2之能力進行定量。可藉由在結合之前對抑制劑放射性標記，分離抑制劑/TYK2複合物並測定結合

之放射性標記之量來量測抑制劑結合。或者，可藉由執行競爭實驗來測定抑制劑結合，在該競爭實驗中，將新穎抑制劑與結合至已知放射性配位體之TYK2一起培育。可用於分析TYK2抑制劑之代表性活體外及活體內分析包括以下中所描述及揭示之分析：例如其各自以全文引用的方式併入本文中。用於分析在本發明中用作TYK2或其突變體之抑制劑之化合物的詳細情形闡述於以下實例中。

【0182】 如本文所使用，術語「治療(treatment)」、「治療(treat)」以及「治療(treating)」係指逆轉、減輕如本文所描述之疾病或病症或其一或多種症狀，延遲其發作，或抑制其進展。在一些實施例中，可在已出現一或多種症狀之後投與治療。在其他實施例中，治療可在不存在症狀之情況下投與。舉例而言，治療可在症狀發作之前投與易感個體(例如，根據症狀史及/或根據遺傳或其他易感因素)。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如以預防或延遲其復發。

【0183】 所提供的化合物係TYK2抑制劑且因此可用於治療一或多種與TYK2或其突變體之活性相關的病症。因此，在某些實施例中，本發明提供一種用於治療TYK2介導之病症的方法，其包含向有需要之患者投與本發明化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。

【0184】 如本文所使用，術語「TYK2介導」之病症、疾病及/或病況在本文中用於意謂已知TYK2或其突變體會發揮作用之任何疾病或其他有害病況。因此，本發明之另一實施例係關於治療已知TYK2或其突變體會發揮作用之一或多種疾病，或減輕其嚴重程度。此類TYK2介導之病症包括(但不限於)自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症及與移植相關之病症。

【0185】在一些實施例中，本發明提供一種用於治療一或多種病症之方法，其中該等病症係選自：自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症及與移植相關之病症，該方法包含向有需要之患者投與包含有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

【0186】在一些實施例中，該病症係自體免疫病症。在一些實施例中，該病症係選自1型糖尿病、皮膚型紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、牛皮癬、貝賽特氏病、POEMS症候群、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

【0187】在一些實施例中，該病症係發炎性病症。在一些實施例中，該發炎性病症為類風濕性關節炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、肝腫大、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、發炎性腸病。

【0188】在一些實施例中，該病症係增生性病症。在一些實施例中，該增生性病症係血液癌症。在一些實施例中，該增生性病症係白血病。在一些實施例中，該白血病係T細胞白血病。在一些實施例中，該T細胞白血病係T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)。在一些實施例中，該增生性病症係真性紅血球增多症、骨髓纖維化或特發性血小板增多。

【0189】在一些實施例中，該病症係內分泌病症。在一些實施例中，該內分泌病症係多囊性卵巢症候群、克魯宗症候群(Crouzon's syndrome)或1型糖尿病。

【0190】在一些實施例中，該病症係神經病症。在一些實施例中，該神經病症係阿茲海默氏病。

【0191】在一些實施例中，該增生性病症與TYK2中之一或多個活

化突變相關。在一些實施例中，TYK2中之活化突變係FERM結構域、JH2結構域或激酶結構域之突變。在一些實施例中，TYK2中之活化突變係選自G36D、S47N、R425H、V731I、E957D及R1027H。

【0192】 在一些實施例中，該病症與移植相關。在一些實施例中，與移植相關之病症係移植排斥反應或移植物抗宿主疾病。

【0193】 在一些實施例中，該病症與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與I型干擾素信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與IL-10信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與IL-12信號傳導相關。在一些實施例中，該病症與IL-23信號傳導相關。

【0194】 本發明化合物亦可用於治療皮膚之發炎性或過敏性病況，例如牛皮癬、接觸性皮炎、異位性皮炎、斑禿、多形性紅斑、疱疹樣皮炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、蕁麻疹、大皰性類天疱瘡、紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡、尋常天疱瘡、落葉型天疱瘡、副腫瘤性天疱瘡、獲得性大皰性表皮鬆懈、尋常痤瘡及其他發炎性或過敏性皮膚病況。

【0195】 本發明化合物亦可用於治療其他疾病或病況，諸如具有炎症組分之疾病或病況，例如治療眼睛疾病和病況，諸如眼部過敏、結膜炎、乾眼症及春季結膜炎；影響鼻之疾病，包括過敏性鼻炎；及涉及自體免疫反應或具有自體免疫組分或病因之發炎性疾病，包括自體免疫性血液病症(例如溶血性貧血、再生障礙性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少)、皮膚型紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、多軟骨炎、硬皮病、韋格納肉牙腫病(Wegener granulamatosis)、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson

syndrome)、特發性口炎性腹瀉、自體免疫性發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)、腸激躁症候群、乳糜瀉、牙周炎、肺透明膜病、腎病、腎小球疾病、酒精性肝病、多發性硬化症、內分泌眼病變、葛瑞夫茲氏病(Grave's disease)、類肉瘤病、肺泡炎、慢性過敏性肺炎、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化、葡萄膜炎(前及後葡萄膜炎)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、乾眼症及春季角膜結膜炎、間質性肺纖維化、牛皮癬性關節炎、全身型幼年特發性關節炎、隱熱蛋白相關週期症候群、腎炎、脈管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、絲球體腎炎(伴隨或不伴隨腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)、慢性肉芽腫性疾病、子宮內膜異位症、鉤端螺旋體病腎病、青光眼、視網膜病、衰老、頭痛、疼痛、複雜區域疼痛症候群、心肥大、肌肉萎縮、分解代謝紊亂、肥胖症、胎兒生長延遲、高膽固醇血症、心臟病、慢性心臟衰竭、間皮瘤、無汗性外胚層發育不良、貝賽特氏病、色素失調症、佩吉特氏病(Paget's disease)、胰臟炎、遺傳性週期性發熱症候群、哮喘(過敏性及非過敏性、輕度、中度、重度、支氣管性及運動誘發之哮喘)、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、嗜酸性球增多症、過敏反應、全身性過敏反應、鼻竇炎、眼部過敏、二氧化矽誘發之疾病、COPD(損傷減少、呼吸道炎症、支氣管高反應性、重建或疾病進展)、肺病、囊腫性纖維化、酸誘發之肺損傷、肺高血壓、多發性神經病、白內障、肌肉炎症以及全身性硬化症、包涵體肌炎、重症肌無力、甲狀腺炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、扁平苔癬、1型糖尿病或2型糖尿病、闌尾炎、異位性皮炎、哮喘、過敏、瞼緣炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎、子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植物排斥反應、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病、膀胱

炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睪炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨諾-絲奇恩賴紫斑病(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫球蛋白A腎病變、間質性肺病、喉炎、乳腺炎、腦膜炎、脊髓炎心肌炎、肌炎、腎炎、卵巢炎、睪丸炎、骨炎、耳炎、胰臟炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、靜脈炎、非感染性肺炎(pneumonitis)、肺炎(pneumonia)、多發性肌炎、直腸炎、前列腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、輸卵管炎、鼻竇炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、陰道炎、脈管炎或外陰炎。

【0196】 在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病係選自急性及慢性痛風、慢性痛風性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、幼年型類風濕性關節炎、全身性幼年型特發性關節炎(SJIA)、隱熱蛋白相關週期症候群(CAPS)及骨關節炎。

【0197】 在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病係T_h1或T_h17介導之疾病。在一些實施例中，T_h17介導之疾病係選自皮膚型紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症及發炎性腸病(包括克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎)。

【0198】 在一些實施例中，可根據本發明方法治療之發炎性疾病係選自休格連氏症候群；過敏性病症；骨關節炎；眼病，諸如眼部過敏、結膜炎、乾眼症及春季結膜炎；及影響鼻部之疾病，諸如過敏性鼻炎。

【0199】 此外，本發明提供根據本文中之定義的化合物或其醫藥學上可接受之鹽或水合物或溶劑合物之用途，其係用於製備供治療自體免疫病症、發炎性病症或增生性病症或通常與移植結合存在之病症用的藥劑。

組合療法

【0200】 取決於待治療之特定病況或疾病，通常投與用以治療該病況之額外治療劑可與本發明之化合物及組合物組合投與。如本文所使用，通常投與用以治療特定疾病或病況之額外治療劑稱作「適於所治療之疾病或病況」。

【0201】 在某些實施例中，所提供之組合或其組合物係與另一治療劑組合投與。

【0202】 亦可組合本發明之組合之藥劑的實例包括(但不限於)：用於阿茲海默氏症之治療，諸如Aricept®及Excelon®；用於HIV之治療，諸如利托那韋(ritonavir)；用於帕金森氏病(Parkinson's Disease)之治療，諸如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、羅匹尼羅(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麥角環肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexephendyl)及金剛胺；用於治療多發性硬化症(MS)之藥劑，諸如β干擾素(例如Avonex®及Rebif®)、Copaxone®及米托蒽醌(mitoxantrone)；用於哮喘之治療，諸如沙丁胺醇及Singulair®；用於治療精神分裂症之藥劑，諸如金普薩(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思樂康(seroquel)及氟哌啶醇(haloperidol)；消炎劑，諸如皮質類固醇、TNF阻斷劑、IL-1 RA、硫唑嘌呤、環磷醯胺及柳氮磺胺吡啶；免疫調節劑及免疫抑制劑，諸如環孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸嗎啉乙酯、干擾素、皮質類固醇、環磷醯胺、硫唑嘌呤及柳氮磺胺吡啶；神經營養因子，諸如乙醯膽鹼酯酶抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利魯唑(riluzole)及抗帕金森氏病劑；用於治療心血管疾病之藥劑，諸如β-阻斷

劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑及斯他汀(statins)；用於治療肝病之藥劑，諸如皮質類固醇、消膽胺、干擾素及抗病毒劑；用於治療血液病症之藥劑，諸如皮質類固醇、抗白血病劑及生長因子；延長或改善藥物動力學之藥劑，諸如細胞色素P450抑制劑(亦即，代謝分解之抑制劑)及CYP3A4抑制劑(例如酮康唑(ketokenozole)及利托那韋)；以及用於治療免疫缺陷病症之藥劑，諸如γ球蛋白。

【0203】 在某些實施例中，本發明之組合療法或其醫藥學上可接受之組合物係與單株抗體或siRNA治療劑組合投與。

【0204】 該等額外藥劑可作為多劑量方案之一部分與所提供之組合療法分開投與。或者，該等藥劑可為單一劑型之一部分，在單一組合物中與本發明化合物混合在一起。若作為多劑量方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依序或彼此間隔一定時間段，通常彼此間隔在5小時內提供。

【0205】 如本文所使用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依序投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明之組合可與另一治療劑以單獨單位劑型或一起以單一單位劑型同時或依序投與。

【0206】 存在於本發明之組合物中的額外治療劑之量將不超過在包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中通常會投與的量。目前所揭示之組合物中額外治療劑之量較佳將在包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量的約50%至100%範圍內。

【0207】 在一個實施例中，本發明提供一種包含式**I**或**I'**化合物及一或多種額外治療劑之組合物。該治療劑可與式**I**或**I'**之化合物一起投與，

或可在投與式**I**或**I'**之化合物之前或之後投與。下文將更詳細地描述適合治療劑。在某些實施例中，可在該治療劑之前至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與式**I**或**I'**之化合物。在其他實施例中，可在該治療劑之後至多5分鐘、10分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時或18小時投與式**I**或**I'**之化合物。

【0208】 在另一實施例中，本發明提供一種藉由向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及一或多種額外治療劑來治療發炎性疾病、病症或病況之方法。此類額外治療劑可以為小分子或重組生物藥劑且包括例如乙醯胺苯酚(acetaminophen)；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依託度酸(etodolac)(Lodine®)及塞內昔布(celecoxib)；秋水仙鹼(colchicine)(Colcrys®)；皮質類固醇，諸如強的松(prednisone)、潑尼龍(prednisolone)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、氫化可的松(hydrocortisone)及其類似物；丙磺舒(probenecid)；別嘌呤醇(allopurinol)；非布司他(febuxostat)(Uloric®)；柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)(Azulfidine®)；抗瘧疾藥，諸如羥基氯奎(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)；甲胺喋呤(methotrexate)(Rheumatrex®)；金鹽，諸如金硫代葡萄糖(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(auranofin)(Ridaura®)；D-青黴胺(penicillamine)(Depen® 或

Cuprimine®）；硫唑嘌呤(Imuran®)；環磷醯胺(cyclophosphamide)(Cytoxan®)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)(Leukeran®)；環孢黴素(cyclosporine)(Sandimmune®)；來氟米特(leflunomide)(Arava®)；及「抗TNF」劑，諸如依那西普(etanercept)(Enbrel®)、英利昔單抗(infliximab)(Remicade®)、戈利木單抗(golimumab)(Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol)(Cimzia®)及阿達木單抗(adalimumab)(Humira®)；「抗IL-1」劑，諸如阿那白滯素(anakinra)(Kineret®)及利納西普(rilonacept)(Arcalyst®)；康納單抗(canakinumab)(Ilaris®)；抗Jak抑制劑，諸如托法替尼(tofacitinib)；抗體，諸如利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)；「抗T細胞」劑，諸如阿巴西普(abatacept)(Orencia®)；「抗IL-6」劑，諸如托西利單抗(tocilizumab)(Actemra®)、雙氯芬酸(diclofenac)、可的松(cortisone)、玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)；單株抗體，諸如他尼珠單抗(tanezumab)；抗凝血劑，諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(warfarin)(Coumadin®)；止瀉藥，諸如苯乙哌啶(diphenoxylate)(Lomotil®)及洛哌丁胺(loperamide)(Imodium®)；膽酸結合劑，諸如消膽胺(cholestyramine)、阿洛司瓊(alosetron)(Lotronex®)、魯比前列酮(lubiprostone)(Amitiza®)；輕瀉劑，諸如氧化鎂乳劑、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(dicyclomine)(Bentyl®)、Singulair®；β-2促效劑，諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(pirbuterol

acetate)(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(salmeterol xinafoate)(Serevent®)及福莫特羅(formoterol)(Foradil®)；抗膽鹼激導性劑，諸如異丙托溴銨(ipratropium bromide)(Atrovent®)及噻托銨(tiotropium)(Spiriva®)；吸入皮質類固醇，諸如二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)(Azmacort®)、糠酸莫米松(mometasone)(Asthmanex®)、布地奈德(budesonide)(Pulmocort®)及氟尼縮松(flunisolide)(Aerobid®)；Afviar®；Symbicort®；Dulera®；色甘酸鈉(Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(theophylline)(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼(aminophylline)；IgE抗體，諸如奧馬珠單抗(omalizumab)(Xolair®)；核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如齊多夫定(zidovudine)(Retrovir®)、阿巴卡韋(abacavir)(Ziagen®)、阿巴卡韋/拉米夫定(lamivudine)(Epzicom®)、阿巴卡韋/拉米夫定/齊多夫定(zidovudine)(Trizivir®)、地達諾新(didanosine)(Videx®)、安卓西他賓(emtricitabine)(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齊多夫定(Combivir®)、司他夫定(stavudine)(Zerit®)及紮西他濱(zalcitabine)(Hivid®)；非核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如地拉韋定(delavirdine)(Rescriptor®)、依法韋侖(efavirenz)(Sustiva®)、奈韋拉平(nevairapine)(Viramune®)及依曲韋林(etravirine)(Intelence®)；核苷酸逆轉錄酶抑制劑，諸如替諾福韋(tenofovir)(Viread®)；蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋(amprenavir)(Agenerase®)、阿紮那韋(atazanavir)(Reyataz®)、地瑞那韋(darunavir)(Prezista®)、夫沙那韋(fosamprenavir)(Lexiva®)、茚地那韋

(indinavir)(Crixivan®)、洛匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir)(Kaletra®)、奈非那韋(nelfinavir)(Viracept®)、利托那韋(ritonavir)(Norvir®)、沙奎那韋(saquinavir)(Fortovase®或Invirase®)及替拉那韋(tipranavir)(Aptivus®)；進入抑制劑，諸如恩夫韋地(enfuvirtide)(Fuzeon®)及馬拉維若(maraviroc)(Selzentry®)；整合酶抑制劑，諸如雷特格韋(raltegravir)(Isentress®)；小紅莓(doxorubicin)(Hydrodaunorubicin®)；長春新鹼(vincristine)(Oncovin®)；硼替佐米(bortezomib)(Velcade®)，及地塞米松(dexamethasone)(Decadron®)與來那度胺(lenalidomide)(Revlimid®)之組合，或其任何組合。

【0209】在另一個實施例中，本發明提供一種治療類風濕性關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑選自非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如強的松、潑尼龍、甲基潑尼龍、氫化可的松及其類似物；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；抗瘧疾藥，諸如羥基氯奎(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；金鹽，諸如金硫代葡萄糖(Solganal®)、硫代蘋果酸金(Myochrysine®)及金諾芬(Ridaura®)；D-青黴胺(Depen®或Cuprimine®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；環磷醯胺(Cytoxan®)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；環孢黴素Sandimmune®)；來氟米特(Arava®)；及「抗TNF」劑，諸如依那西普(Enbrel®)、英利昔單抗(Remicade®)、戈利木單抗(Simponi®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(Cimzia®)及阿達木單抗(Humira®)；「抗IL-1」劑，諸如阿那白滯素

(Kineret®)及利納西普(Arcalyst®)；抗體，諸如利妥昔單抗(Rituxan®)；「抗T細胞」劑，諸如阿巴西普(Orencia®)；及「抗IL-6」劑，諸如托西利單抗(Actemra®)。

【0210】 在一些實施例中，本發明提供一種治療骨關節炎之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑選自乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；雙氯芬酸；可的松；玻尿酸(Synvisc®或Hyalgan®)；及單株抗體，諸如他尼珠單抗。

【0211】 在一些實施例中，本發明提供一種治療皮膚型紅斑狼瘡或全身性紅斑狼瘡之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑選自乙醯胺苯酚；非類固醇消炎藥(NSAIDS)，諸如阿司匹林、布洛芬、萘普生、依託度酸(Lodine®)及塞內昔布；皮質類固醇，諸如強的松、潑尼龍、甲基潑尼龍、氫化可的松及其類似物；抗瘧疾藥，諸如羥基氯奎(Plaquenil®)及氯喹(Aralen®)；環磷醯胺(Cytoxan®)；甲胺喋呤(Rheumatrex®)；硫唑嘌呤(Imuran®)；及抗凝血劑，諸如肝素(Calcinparine®或Liquaemin®)及華法林(Coumadin®)。

【0212】 在一些實施例中，本發明提供一種治療克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎或發炎性腸病之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑選自美沙拉嗪(mesalamine)(Asacol®)；柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®)；止瀉藥，諸如苯乙哌啶(Lomotil®)及洛哌丁胺(Imodium®)；膽酸結合劑，諸如消膽胺；

阿洛司瓊(Lotronex®)；魯比前列酮(Amitiza®)；輕瀉劑，諸如氧化鎂乳劑、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®及Senokot®；及抗膽鹼激導性劑或鎮痙劑，諸如雙環維林(Bentyl®)；抗TNF治療劑；類固醇；及抗生素，諸如甲硝噠唑(Flagyl)或環丙沙星(ciprofloxacin)。

【0213】在一些實施例中，本發明提供一種治療哮喘之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑選自Singulair®；β-2促效劑，諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®)；抗膽鹼激導性劑，諸如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®)；吸入皮質類固醇，諸如強的松、潑尼龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar®及Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、糠酸莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®；色甘酸鈉(Intal®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；及IgE抗體，諸如奧馬珠單抗(Xolair®)。

【0214】在一些實施例中，本發明提供一種治療COPD之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑選自β-2促效劑，諸如沙丁胺醇(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、間羥異丙腎上腺素(Alupent®)、乙酸吡布特羅(Maxair®)、硫酸特布他林(Brethaire®)、羥萘甲酸沙美特羅(Serevent®)及福莫特羅(Foradil®)；抗膽鹼激導性劑，諸

如異丙托溴銨(Atrovent®)及噻托銨(Spiriva®)；甲基黃嘌呤，諸如茶鹼(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)及胺茶鹼；吸入皮質類固醇，諸如強的松、潑尼龍、二丙酸倍氯米松(Beclovent®、Qvar® 及 Vanceril®)、曲安奈德(Azmacort®)、糠酸莫米松(Asthmanex®)、布地奈德(Pulmocort®)、氟尼縮松(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®及Dulera®。

【0215】在另一實施例中，本發明提供一種治療血液惡性病之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑選自利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、強的松、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛JAK抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

【0216】在另一實施例中，本發明提供一種治療實體腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑選自利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、強的松、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛JAK抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑及其組合。

【0217】在另一實施例中，本發明提供一種治療血液惡性病之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及刺蝟(Hh)信號傳導路徑抑制劑。在一些實施例中，血液惡性病係DLBCL (Ramirez等人，「Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma」 Leuk. Res. (2012), 7月17

日在線發佈，且以全文引用之方式併入本文中)。

【0218】 在另一實施例中，本發明提供一種治療彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑選自利妥昔單抗(Rituxan®)、環磷醯胺(Cytoxan®)、小紅莓(Hydrodaunorubicin®)、長春新鹼(Oncovin®)、強的松、刺蝟信號傳導抑制劑及其組合。

【0219】 在另一實施例中，本發明提供一種治療多發性骨髓瘤之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及一或多種額外治療劑，該一或多種額外治療劑選自硼替佐米(Velcade®)及地塞米松(Decadron®)、刺蝟信號傳導抑制劑、BTK抑制劑、JAK/泛JAK抑制劑、TYK2抑制劑、PI3K抑制劑、SYK抑制劑以及來那度胺(Revlimid®)。

【0220】 在另一個實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及BTK抑制劑，其中該疾病係選自發炎性腸病、關節炎、皮膚型紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡(SLE)、脈管炎、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、骨關節炎、斯蒂爾病(Still's disease)、幼年型關節炎、糖尿病、重症肌無力、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奧德氏甲狀腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫氏病(Graves' disease)、自體免疫甲狀腺炎、休格連氏症候群、多發性硬化症、全身性硬化症、萊姆神經螺旋體病(Lyme neuroborreliosis)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、急性播散性腦脊髓炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、斜視眼陣攣肌陣攣症候群、僵直性脊椎炎、抗磷脂抗體症候群、再生障礙性貧血、自體免疫性肝炎、自體免疫性胃炎、惡性貧血、乳糜瀉、古巴士德氏

症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癜、視神經炎、硬皮病、原發性膽汁性肝硬化、瑞特氏症候群(Reiter's syndrome)、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顳動脈炎、溫型自體免疫性溶血性貧血、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、牛皮癬、普禿、白塞氏病、慢性疲勞、自主神經失調、膜性腎小球腎病、子宮內膜異位、間質性膀胱炎、尋常天疱瘡、大皰性類天疱瘡、神經肌強直、硬皮病外陰疼痛、過度增生性疾病、移植器官或組織之排斥反應、獲得性免疫缺陷症候群(AIDS，又稱為HIV)、1型糖尿病、移植物抗宿主疾病、移植、輸血、全身性過敏反應、過敏(例如對植物花粉、乳膠、藥物、食品、昆蟲毒物、動物毛髮、動物皮屑、塵蟎或蟑螂萼過敏)、I型過敏、過敏性結膜炎、過敏性鼻炎及異位性皮炎、哮喘、闌尾炎、異位性皮炎、哮喘、過敏、瞼緣炎、細支氣管炎、支氣管炎、滑囊炎子宮頸炎、膽管炎、膽囊炎、慢性移植物排斥反應、結腸炎、結膜炎、克羅恩氏病、膀胱炎、淚腺炎、皮炎、皮肌炎、腦炎、心內膜炎、子宮內膜炎、腸炎、小腸結腸炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纖維組織炎、胃炎、胃腸炎、亨諾-絲奇恩賴紫斑病(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化膿性汗腺炎；免疫球蛋白A腎病變；間質性肺病；喉炎；乳腺炎；腦膜炎；脊髓炎心肌炎；肌炎；腎炎；卵巢炎；睪丸炎；骨炎；耳炎；胰臟炎；腮腺炎；心包炎；腹膜炎；咽炎；胸膜炎；靜脈炎；非感染性肺炎；肺炎；多發性肌炎；直腸炎；前列腺炎；腎盂腎炎；鼻炎；輸卵管炎；鼻竇炎；口腔炎；滑膜炎；肌腱炎；扁桃腺炎；潰瘍性結腸炎；葡萄膜炎；陰道炎；脈管炎或外陰炎；B細胞增生性病症，例如彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴球性淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴球性白血病、B細胞

前淋巴球性白血病、淋巴漿細胞淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、脾邊緣區淋巴瘤、多發性骨髓瘤(又稱為漿細胞骨髓瘤)、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤漿細胞瘤、結外邊緣區B細胞淋巴瘤、結邊緣區B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔(胸腺)大B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma)/白血病或淋巴瘤樣肉芽腫、乳癌、前列腺癌，或肥大細胞癌症(例如肥胖細胞瘤、肥大細胞白血病、肥大細胞肉瘤、全身肥大細胞增多症)；骨癌；結腸直腸癌；胰臟癌；骨及關節疾病，包括(但不限於)類風濕性關節炎、血清反應陰性之脊椎關節病(包括僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎及瑞特氏病)、白塞氏病、休格連氏症候群、全身性硬化症、骨質疏鬆、骨癌、骨轉移；血栓栓塞病症(例如心肌梗塞、心絞痛、血管成形術後再閉塞、血管成形術後再狹窄、主動脈冠狀動脈繞道術後再閉塞、主動脈冠狀動脈繞道術後再狹窄、中風、短暫性缺血、周圍動脈閉塞病症、肺栓塞、深度靜脈血栓形成)、發炎性骨盆疾病；尿道炎；皮膚曬傷；鼻竇炎；非感染性肺炎；腦炎；腦膜炎；心肌炎；腎炎；骨髓炎；肌炎；肝炎；胃炎；腸炎；皮炎；齒齦炎；闌尾炎；胰臟炎；膽囊炎；無γ球蛋白血症；牛皮癬；過敏；克羅恩氏病；腸激躁症候群；潰瘍性結腸炎；休格連氏病；組織移植物排斥反應；移植器官之超急性排斥反應；哮喘；過敏性鼻炎；慢性阻塞性肺病(COPD)；自體免疫性多腺疾病(又稱為自體免疫性多腺症候群)；自體免疫性禿髮；惡性貧血；絲球體腎炎；皮肌炎；多發性硬化；硬皮病；脈管炎；自體免疫溶血性及血小板減少性病況；古巴士德氏症候群；動脈粥樣硬化；阿狄森氏病；帕金森氏病；阿茲海默氏病；糖尿病；敗血性休克；皮膚型紅斑狼

瘡；全身性紅斑狼瘡(SLE)；類風濕性關節炎；牛皮癬性關節炎；幼年型關節炎；骨關節炎；慢性特發性血小板減少性紫癜；瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症；重症肌無力；橋本氏甲狀腺炎；異位性皮炎；退行性關節疾病；白斑病；自體免疫性垂體機能減退；格-巴二氏症候群；白塞氏病；硬皮病；蕈樣黴菌病；急性發炎性反應(諸如急性呼吸窘迫症候群及缺血/再灌注損傷)；及格雷夫氏病。

【0221】 在另一實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自癌症、神經退化性病症、血管生成病症、病毒性疾病、自體免疫疾病、發炎性病症、激素相關疾病、與器官移植相關之病況、免疫缺陷病症、破壞性骨病、增生性病症、感染性疾病、與細胞死亡相關之病況、凝血酶誘發之血小板凝集、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、肝病、涉及T細胞活化之病理性免疫病況、心血管病症及CNS病症。

【0222】 在另一個實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及PI3K抑制劑，其中該疾病係選自腦、腎臟(例如腎細胞癌(RCC))、肝、腎上腺、膀胱、乳房、胃、胃腫瘤、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰臟、肺、陰道、子宮內膜、子宮頸、睪丸、泌尿生殖道、食道、喉、皮膚、骨或甲狀腺之良性或惡性腫瘤、癌瘤或實體腫瘤；肉瘤；神經膠母細胞瘤；神經母細胞瘤；多發性骨髓瘤；或胃腸癌，尤其是結腸癌或結腸直腸腺瘤；或頸部及頭部腫瘤；表皮過度增生；牛皮癬；前列腺增生；贅瘤；上皮性贅瘤；腺瘤；腺癌；角化棘皮瘤；表皮樣癌瘤；大細胞癌；非小細胞肺癌；淋巴瘤

(包括例如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)及霍奇金氏淋巴瘤(又稱為霍奇金氏或霍奇金氏病))；乳房癌瘤；濾泡癌瘤；未分化性瘤；乳頭狀癌；精細胞癌；黑素瘤；或白血病；疾病包括考登氏症候群(Cowden syndrome)、萊爾米特-杜多斯疾病(Lhermitte-Dudos disease)及潘納揚-佐納納症候群(Bannayan-Zonana syndrome)；或PI3K/PKB路徑異常活化之疾病；任何類型或成因之哮喘，包括內因性(非過敏性)哮喘及外因性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支氣管哮喘、運動誘發之哮喘、職業性哮喘及細菌感染之後誘發之哮喘；急性肺損傷(ALI)；成年/急性呼吸窘迫症候群(ARDS)；慢性阻塞性肺、氣道或肺病(COPD、COAD或COLD)，包括慢性支氣管炎或與此相關之呼吸困難、肺氣腫以及由其他藥物療法導致的氣道高反應性加重，特別是其他吸入藥物療法；任何類型或成因之支氣管炎，包括(但不限於)急性、花生性、卡他性、格魯布性、慢性或結核性支氣管炎；任何類型或成因之塵肺症(一種慢性或急性發炎性、通常職業性肺病，常常伴有氣道阻塞，且由反覆吸入粉塵引起)，包括例如鋁質沉著病、炭末沉著病、石棉沉著病、石末沉著病、睫毛脫落症、肺鐵末沉著病、矽粉沉著病、煙末沉著病及棉屑沉著病；呂氏症候群(Loffler's syndrome)；嗜酸性粒細胞、肺炎、寄生蟲(特別是)侵擾(包括熱帶嗜酸性球增多症)；支氣管與肺麴黴病；結節性多動脈炎(包括徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss syndrome))；嗜酸性球肉芽腫及由藥物反應引起的影響氣道之嗜酸性球相關病症；牛皮癬；接觸性皮炎；異位性皮炎；斑禿；多形性紅斑；疱疹樣皮炎；硬皮病；白斑病；過敏性血管炎；蕁麻疹；大皰性類天疱瘡；紅斑狼瘡；天疱瘡；獲得性大皰性表皮鬆懈；結膜炎；乾眼症；及春季結膜炎；影響鼻部之疾病，包括過敏性鼻炎；及自體免疫性反

應與自體免疫性組分或病因相關或具有自體免疫性組分或病因之發炎性疾病，包括自體免疫性血液疾病(例如溶血性貧血、再生障礙性貧血、純紅血球貧血及特發性血小板減少)；皮膚型紅斑狼瘡；全身性紅斑狼瘡；類風濕性關節炎；多軟骨炎；硬皮病；韋格納氏肉芽腫病；皮肌炎；慢性活動性肝炎；重症肌無力；史蒂芬-約翰遜症候群(Steven-Johnson syndrome)；特發性口炎性腹瀉；自體免疫性發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病)；內分泌眼病變；格雷夫氏病；類肉瘤病；肺泡炎；慢性過敏性肺炎；多發性硬化症；原發性膽汁性肝硬化；葡萄膜炎(前及後葡萄膜炎)；乾眼症；及春季角膜結膜炎；間質性肺纖維化；牛皮癬性關節炎；及絲球體腎炎(存在及不存在腎病症候群，例如包括特發性腎病症候群或微小變化腎病變)；再狹窄；心肥大；動脈粥樣硬化；心肌梗塞；缺血性中風；及充血性心臟衰竭；阿茲海默氏病；帕金森氏病；肌肉萎縮性側索硬化；亨廷頓氏病(Huntington's disease)；及腦缺血；及由創傷性損傷、麩胺酸神經毒性及低氧引起之神經退化性疾病。

【0223】 在一些實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與式**I**或**I'**之化合物及Bcl-2抑制劑，其中該疾病係發炎性病症、自體免疫病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症。在一些實施例中，該病症係增生性病症、狼瘡或狼瘡腎炎。在一些實施例中，增生性病症係慢性淋巴球性白血病、彌漫性大B細胞淋巴瘤、霍奇金氏病、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、骨髓發育不良症候群、淋巴瘤、血液贅瘤或實體腫瘤。

【0224】 在一些實施例中，本發明提供一種治療疾病或減輕其嚴重程度之方法，其包含向有需要之患者投與TYK2假激酶(JH2)結構域結合性

化合物及TYK2激酶(JH1)結構域結合性化合物。在一些實施例中，該疾病係自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症。在一些實施例中，JH2結合性化合物係式**I**或**I'**之化合物。其他適合的JH2結構域結合性化合物包括WO2014074660A1、WO2014074661A1、WO2015089143A1中所描述之該等化合物，其各自之全文均以引用之方式併入本文中。適合JH1結構域結合性化合物包括WO2015131080A1中所描述之該等化合物，其全文以引用之方式併入本文中。

【0225】 可使用有效治療自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症或減輕其嚴重程度之任何投與量及任何投與途徑，根據本發明方法投與該等化合物及組合物。所需精確量將取決於個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重程度、特定藥劑、其投藥模式及其類似因素隨各個體而變化。本發明化合物較佳調配為單位劑型以實現投藥便利性及劑量均一性。如本文所使用，表述「單位劑型」係指適於待治療患者之藥劑的物理離散單位。然而，應瞭解，本發明之化合物及組合物之每日總用量將由主治醫師在合理醫學判斷範圍內決定。用於任何特定患者或生物體之具體有效劑量水準將取決於多種因素，包括待治療病症及病症之嚴重程度；所用具體化合物之活性；所用具體組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所用具體化合物之投與時間、投與途徑及排泄速率；治療持續時間；與所用具體化合物組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文所使用，術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

【0226】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可取決於所治療感染之

嚴重程度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、表面(如藉由散劑、軟膏或滴劑)、經頰、以經口或經鼻噴霧形式或其類似方式投與人類及其他動物。在某些實施例中，本發明化合物可以每天每公斤個體體重約0.01 mg至約50 mg且較佳約1 mg至約25 mg之劑量水準，經口或非經腸一日投與一或多次，以獲得所需治療作用。

【0227】 供經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物以外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑以外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0228】 可根據已知技術，使用適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，通常將無菌不揮發性油用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。另外，在可注射劑製備中使用脂肪酸，諸如油酸。

【0229】 可注射調配物可例如藉由經細菌截留過濾器過濾或藉由併

入殺菌劑呈無菌固體組合物形式來滅菌，該等無菌固體組合物可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

【0230】 為延長本發明化合物之作用，通常需要減緩化合物自皮下或肌肉內注射吸收。此可藉由使用具有弱水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。化合物之吸收率則取決於其溶解速率，溶解速率又可能取決於晶體大小及結晶形式。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油媒劑中來實現非經腸投與之化合物之延遲吸收。可注射積存形式係藉由在可生物降解聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微膠囊基質來製得。取決於化合物與聚合物之比率及所採用之特定聚合物的性質，可控制化合物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物覆埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備積存式可注射調配物。

【0231】 供直腸或陰道投與之組合物較佳為栓劑，其可以藉由將本發明化合物與適合非刺激性賦形劑或載劑，諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟混合來製備，該賦形劑或載劑在環境溫度下為固體，但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融並釋放活性化合物。

【0232】 供經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及顆粒劑。在此類固體劑型中，活性化合物係與至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或以下混合：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏結劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；e)溶解延遲劑，諸如石蠟；f)吸

收加速劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該劑型亦可包含緩衝劑。

【0233】 亦可使用相似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑，該等膠囊使用賦形劑，諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物。固體劑型錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑可以製備成具有包衣及外殼，諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其可以視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。亦可使用類似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充明膠膠囊中之填充劑，所述膠囊使用賦形劑，諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物。

【0234】 活性化合物亦可與一或多種上述賦形劑一起以微囊封形式存在。固體劑型錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑可製備成具有包衣及外殼，諸如腸溶衣、控制釋放包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。在此類固體劑型中，可以將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑，諸如蔗糖、乳糖或澱粉混合。如在正常實踐中，此類劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之額外物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。其可以視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

【0235】 供局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、

乳膏、洗劑、凝膠劑、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及必要時任何所需防腐劑或緩衝劑摻混在一起。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋在本發明之範圍內。另外，本發明預期使用經皮貼片，其具有將化合物控制性遞送至身體的附加優點。可藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製備此類劑型。亦可使用吸收促進劑來增加化合物橫過皮膚之通量。速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0236】 根據一個實施例，本發明係關於一種抑制生物樣品中之蛋白質激酶活性之方法，其包含使該生物樣品與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

【0237】 根據另一實施例，本發明係關於一種抑制生物樣品中TYK2或其突變體之活性的方法，其包含使該生物樣品與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。在某些實施例中，本發明係關於一種不可逆地抑制生物樣品中TYK2或其突變體之活性的方法，其包含使該生物樣品與本發明化合物或包含該化合物之組合物接觸的步驟。

【0238】 在另一實施例中，本發明提供相對於JAK1、JAK2及JAK3中之一或多種，選擇性抑制TYK2之方法。在一些實施例中，本發明化合物相對於JAK1/2/3具有大於2倍之選擇性。在一些實施例中，本發明化合物相對於JAK1/2/3具有大於5倍之選擇性。在一些實施例中，本發明化合物相對於JAK1/2/3具有大於10倍之選擇性。在一些實施例中，本發明化合物相對於JAK1/2/3具有大於50倍之選擇性。在一些實施例中，本發明化合物相對於JAK1/2/3具有大於100倍之選擇性。

【0239】 如本文所使用，術語「生物樣品」包括(但不限於)細胞培

養物或其提取物；自哺乳動物獲得的活組織檢查材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。

【0240】 抑制生物樣品中之TYK2 (或其突變體)活性可用於熟習此項技術者已知之多種目的. 此類目的之實例包括(但不限於)輸血、器官移植、生物試樣儲存及生物分析。

【0241】 本發明之另一實施例係關於一種抑制患者體內蛋白激酶活性之方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。

【0242】 根據另一實施例，本發明係關於一種抑制患者體內TYK2或其突變體之活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。根據某些實施例，本發明係關於一種可逆地或不可逆地抑制患者體內TYK2或其突變體中之一或多種之活性的方法，其包含向該患者投與本發明化合物或包含該化合物之組合物的步驟。在其他實施例中，本發明提供一種用於治療有需要患者之TYK2或其突變體介導之病症的方法，其包含向該患者投與根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物的步驟。此類病症在本文中有詳細描述。

【0243】 取決於待治療之特定病況或疾病，通常投與用以治療該病況之額外治療劑亦可存在於本發明組合物中。如本文所使用，通常投與用以治療特定疾病或病況之額外治療劑稱作「適於所治療之疾病或病況」。

【0244】 本發明之化合物亦可有利地與其他治療性化合物組合使用。在一些實施例中，該等其他治療性化合物為抗增生化合物。該等抗增生性化合物包括(但不限於)芳香酶抑制劑；抗雌激素；拓樸異構酶I抑制劑；拓樸異構酶II抑制劑；微管活性化合物；烷基化化合物；組蛋白脫乙

醯基酶抑制劑；誘導細胞分化過程之化合物；環加氧酶抑制劑；MMP抑制劑；mTOR抑制劑；抗贅生性抗代謝物；鉑化合物；靶向/減小蛋白質或脂質激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物；靶向、減小或抑制蛋白質或脂質磷酸酶之活性之化合物；性腺釋素(gonadorelin)促效劑；抗雄激素；甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；雙膦酸鹽；生物反應調節劑；抗增生性抗體；肝素酶抑制劑；Ras致癌同功異型物之抑制劑；端粒酶抑制劑；蛋白酶體抑制劑；用於治療血液科惡性疾病之化合物；靶向、減小或抑制Flt-3之活性之化合物；Hsp90抑制劑，諸如來自Conforma Therapeutics之17-AAG (17-烯丙基胺基格爾德黴素，NSC330507)、17-DMAG (17-二甲基胺基乙基胺基-17-去甲氧基-格爾德黴素，NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；替莫唑胺(Temodal®)；紡錘體驅動蛋白抑制劑，諸如來自GlaxoSmithKline之SB715992或SB743921，或來自CombinatoRx之潘他米丁(pentamidine)/氯丙嗪；MEK抑制劑，諸如來自Array BioPharma之ARRY142886、來自AstraZeneca之AZD6244、來自Pfizer之PD181461，及甲醯四氫葉酸。如本文所使用，術語「芳香酶抑制劑」係指抑制雌激素產生，例如受質雄烯二酮及睪固酮分別轉化為雌酮及雌二醇的一種化合物。該術語包括(但不限於)類固醇類，尤其阿他美坦(atamestane)、依西美坦(exemestane)及福美司坦(formestane)；及特定言之，非類固醇類，尤其是胺魯米特(aminoglutethimide)、羅谷亞胺(roglethimide)、吡魯米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦(trilostane)、睪內酯(testolactone)、酮康唑(ketokonazole)、伏羅唑(vorozole)、法屈唑(fadrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及來曲唑(letrozole)。依西美坦係以商品名Aromasin™銷

售。福美司坦係以商品名Lentaron™銷售。法屈唑係以商品名Afema™銷售。阿那曲唑係以商品名Arimidex™銷售。來曲唑係以商品名Femara™或Femar™銷售。胺魯米特係以商品名Orimeten™銷售。包含化學治療劑芳香酶抑制劑之本發明組合尤其適用於治療激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

【0245】 如本文所使用，術語「抗雌激素」係指在雌激素受體層面上拮抗雌激素作用之化合物。該術語包括(但不限於)他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、雷洛昔芬(raloxifene)及雷洛昔芬鹽酸鹽。他莫昔芬係以商品名Nolvadex™銷售。雷諾昔酚鹽酸鹽係以商品名Evista™銷售。可以投與商品名為Faslodex™之氟維司群。包含化學治療劑抗雌激素之本發明組合尤其適用於治療雌激素受體陽性腫瘤，諸如乳房腫瘤。

【0246】 如本文所使用，術語「抗雄激素」係指能夠抑制雄激素之生物作用的任何物質且包括(但不限於)比卡魯胺(bicalutamide)(Casodex™)。如本文所使用，術語「性腺釋素促效劑」包括(但不限於)阿倍瑞克(abarelix)、戈舍瑞林(goserelin)及乙酸戈舍瑞林。可以投與商品名為Zoladex™之戈舍瑞林。

【0247】 如本文所使用，術語「拓樸異構酶I抑制劑」包括(但不限於)拓樸替康(topotecan)、吉馬替康(gimatecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecian)及其類似物，9-硝基喜樹鹼及大分子喜樹鹼偶聯物PNU-166148。伊立替康可例如以其銷售形式，例如以商標Camptosar™投與。拓朴替康係以商品名Hycamptin™銷售。

【0248】 如本文所使用，術語「拓樸異構酶II抑制劑」包括(但不限

於)蒽環黴素類，諸如小紅莓(包括脂質調配物，諸如Caelyx™)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)及奈莫柔比星(nemorubicin)；蒽醌類米托蒽醌(mitoxantrone)及洛索蒽醌(losoxantrone)；及鬼臼毒素類依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。依託泊苷係以商品名Etopophos™銷售。替尼泊苷係以商品名VM 26-Bristol銷售。小紅莓係以商品名Acriblastin™或Adriamycin™銷售。表柔比星係以商品名Farmorubicin™銷售。伊達比星係以商品名Zavedos™銷售。米托蒽醌係以商品名Novantron銷售。

【0249】 術語「微管活性劑」係指微管穩定化、微管去穩定化化合物及微管聚合抑制劑，其包括(但不限於)紫杉烷，諸如太平洋紫杉醇及多西他賽(docetaxel)；長春花生物鹼，諸如長春鹼或硫酸長春鹼、長春新鹼或硫酸長春新鹼及長春瑞賓(vinorelbine)；迪斯德莫來(discodermolide)；秋水仙鹼(cochicine)及埃博黴素(epothilone)及其衍生物。太平洋紫杉醇係以商品名Taxol™銷售。多西他賽係以商品名Taxotere™銷售。硫酸長春鹼係以商品名Vinblastin R.P™銷售。硫酸長春新鹼係以商品名Farmistin™銷售。

【0250】 如本文所使用，術語「烷基化劑」包括(但不限於)環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)或亞硝基脲(nitrosourea)(BCNU或Gliadel)。環磷醯胺係以商品名Cyclostin™銷售。異環磷醯胺係以商品名Holoxan™銷售。

【0251】 術語「組蛋白脫乙醯基酶抑制劑」或「HDAC抑制劑」係指抑制組蛋白脫乙醯基酶且具有抗增生活性之化合物。此包括(但不限於)辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)。

【0252】 術語「抗贅生性抗代謝物」包括(但不限於)5-氟尿嘧啶或5-FU、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、DNA去甲基化合物(諸如5-氮雜胞苷(5-azacytidine)及地西他濱(decitabine))、甲胺喋呤(methotrexate)及依達曲沙(edatrexate)以及葉酸拮抗劑(諸如培美曲唑(pemetrexed))。卡培他濱係以商品名Xeloda™銷售。吉西他濱係以商品名Gemzar™銷售。

【0253】 如本文所使用，術語「鉑化合物」包括(但不限於)卡鉑(carboplatin)、順鉑(cis-platin)、順鉑(cisplatinum)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。卡鉑可例如以其銷售形式，例如以商標Carboplat™投與。奧沙利鉑可例如以其銷售形式，例如以商標Eloxatin™投與。

【0254】 如本文所使用，術語「靶向/減小蛋白質或脂質激酶活性；或蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物；或另外地抗血管生成化合物」包括(但不限於)蛋白質酪胺酸激酶及/或絲胺酸及/或蘇胺酸激酶抑制劑或脂質激酶抑制劑，諸如a)靶向、減小或抑制血小板源性生長因子受體(PDGFR)之活性的化合物，諸如靶向、減小或抑制PDGFR活性之化合物，尤其是抑制PDGF受體之化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶胺衍生物，諸如伊馬替尼(imatinib)、SU101、SU6668及GFB-111；b)靶向、減小或抑制纖維母細胞生長因子受體(FGFR)之活性的化合物；c)靶向、減小或抑制類胰島素生長因子受體I(IGF-IR)之活性的化合物，諸如靶向、減小或抑制IGF-IR之活性的化合物，尤其是抑制IGF-I受體之激酶活性的化合物，或靶向IGF-I受體或生長因子生長因子之細胞外結構域的抗體；d)靶向、減小或抑制Trk受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物，或艾普瑞林(ephrin) B4抑制劑；e)靶向、減小或抑制AxI受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物；f)

靶向、減小或抑制Ret受體酪胺酸激酶之活性的化合物；g)靶向、減小或抑制Kit/SCFR受體酪胺酸激酶之活性的化合物，諸如伊馬替尼；h)靶向、減小或抑制作為PDGFR家族之一部分的C-kit受體酪胺酸激酶之活性的化合物，諸如靶向、減小或抑制c-Kit受體酪胺酸激酶家族之活性的化合物，尤其是抑制c-Kit受體之化合物，諸如伊馬替尼；i)靶向、減小或抑制c-Abl家族之成員、其基因融合產物(例如BCR-Abl激酶)及突變體之活性的化合物，諸如靶向、減小或抑制c-Abl家族成員及其基因融合產物之活性的化合物，諸如N-苯基-2-嘧啶胺衍生物，諸如伊馬替尼或尼羅替尼(nilotinib)(AMN107)；PD180970；AG957；NSC 680410；來自ParkeDavis之PD173955；或達沙替尼(dasatinib)(BMS-354825)；j)靶向、減小或抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之蛋白激酶C(PKC)及Raf家族成員、MEK、SRC、JAK/泛JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、BTK及TEC家族成員，及/或週期蛋白依賴性激酶家族(CDK)成員之活性的化合物，包括星形孢菌素(staurosporine)衍生物，諸如米哚妥林(midostaurin)；另外地化合物之實例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔蘚蟲素1、哌立福新(Perifosine)；伊莫福新(llmofosine)；RO 318220及RO 320432；GO 6976；lsis 3521；LY333531/LY379196；異喹啉化合物；FTI；PD184352或QAN697(P13K抑制劑)或AT7519(CDK抑制劑)；k)靶向、減小或抑制蛋白質酪胺酸激酶抑制劑活性之化合物，諸如靶向、減小或抑制蛋白質酪胺酸激酶抑制劑之活性的化合物，包括甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)(Gleevec™)或酪胺酸磷酸化抑制劑(tyrphostin)諸如酪胺酸磷酸化抑制劑A23/RG-50810；AG 99；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 213；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 1748；

酪胺酸磷酸化抑制劑AG 490；酪胺酸磷酸化抑制劑B44；酪胺酸磷酸化抑制劑B44(+)對映異構體；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 555；AG 494；酪胺酸磷酸化抑制劑AG 556、AG957及達菲斯汀(adaphostin) (4-{[(2,5-二羥基苯基)甲基]胺基}-苯甲酸金剛烷基酯；NSC 680410，達菲斯汀)；l)靶向、減小或抑制受體酪胺酸激酶表皮生長因子家族($EGFR_1$ ErbB2、ErbB3、ErbB4，呈同二聚體或異二聚體形式)及其突變體之活性的化合物，諸如靶向、減小或抑制表皮生長因子受體家族之活性的化合物尤其是抑制EGF受體酪胺酸激酶家族成員，諸如EGF受體、ErbB2、ErbB3及ErbB4或結合至EGF或EGF相關配位體之化合物、蛋白質或抗體，CP 358774、ZD 1839、ZM 105180；曲妥珠單抗(trastuzumab)(Herceptin™)、西妥昔單抗(cetuximab)(Erbitux™)、艾瑞莎(Iressa)、得舒(Tarceva)、OSI-774、Cl-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3或E7.6.3，及7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物；m)靶向、減小或抑制c-Met受體活性之化合物，諸如靶向、減小或抑制c-Met活性之化合物，尤其是抑制c-Met受體之激酶活性的化合物，或靶向c-Met之細胞外結構域或結合至HGF之抗體；n)靶向、減小或抑制一或多個JAK家族成員(JAK1/JAK2/ JAK3/TYK2及/或泛JAK)之激酶活性的化合物，包括(但不限於) PRT-062070、SB-1578、巴瑞替尼(baricitinib)、帕瑞替尼(pacritinib)、莫羅替尼(momelotinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348、托法替尼(tofacitinib)及盧佐替尼(ruxolitinib)；o)靶向、減小或抑制PI3激酶(PI3K)之激酶活性的化合物，包括(但不限於)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布(buparlisib)、匹替昔布(pictrelisib)、

PF-4691502、BYL-719、達妥昔布(dactolisib)、XL-147、XL-765及艾德昔布(idelalisib)；以及q)靶向、減小或抑制刺蝟蛋白質(Hh)或平滑受體(smoothened receptor，SMO)路徑之信號傳導作用的化合物，包括(但不限於)環巴胺(cyclopamine)、維莫德吉(vismodegib)、伊曲康唑(itraconazole)、伊莫德吉(erismodegib)及IPI-926(薩瑞德吉(saridegib))。

【0255】 如本文所用之術語「PI3K抑制劑」包括(但不限於)具有針對磷脂醯環己六醇-3-激酶家族中之一或多種酶之抑制活性之化合物，該等酶包括(但不限於)PI3Kα、PI3Kγ、PI3Kδ、PI3Kβ、PI3K-C2α、PI3K-C2β、PI3K-C2γ、Vps34、p110-α、p110-β、p110-γ、p110-δ、p85-α、p85-β、p55-γ、p150、p101及p87。適用於本發明之PI3K抑制劑之實例包括(但不限於)ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、布帕昔布、匹替昔布、PF-4691502、BYL-719、達妥昔布、XL-147、XL-765及艾德昔布。

【0256】 如本文所使用，術語「BTK抑制劑」包括(但不限於)針對布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's Tyrosine Kinase)(BTK)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於)AVL-292及依魯替尼(ibrutinib)。

【0257】 如本文所使用，術語「SYK抑制劑」包括(但不限於)針對脾酪胺酸激酶(SYK)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於)PRT-062070、R-343、R-333、Excellair、PRT-062607及福他替尼(fostamatinib)。

【0258】 如本文所使用，術語「Bcl-2抑制劑」包括(但不限於)對B細胞淋巴瘤2蛋白質(Bcl-2)具有抑制活性之化合物，包括(但不限於) ABT-199、ABT-731、ABT-737、阿樸棉子酚(apogossypol)、Ascenta之泛-

Bcl-2抑制劑、薑黃素(及其類似物)、Bcl-2/Bcl-xL雙重抑制劑(Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、根納三思(Genasense)(G3139)、HA14-1(及其類似物；參見WO2008118802)、納維克拉(navitoclax)(及其類似物，參見US7390799)、NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University)、奧巴拉西(obatoclax)(及其類似物，參見WO2004106328)、S-001 (Gloria Pharmaceuticals)、TW系列化合物(Univ.of Michigan)及凡托克拉(venetoclax)。在一些實施例中，Bcl-2抑制劑係小分子治療劑。在一些實施例中，Bcl-2抑制劑係肽模擬物。

【0259】 BTK抑制性化合物之其他實例及可藉由該等化合物與本發明化合物之組合治療之病況可見於WO2008039218及WO2011090760中，該等專利之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0260】 SYK抑制性化合物之其他實例及可藉由該等化合物與本發明化合物之組合治療之病況可見於WO2003063794、WO2005007623及WO2006078846中，該等專利之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0261】 PI3K抑制性化合物之其他實例及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病況可見於WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554及WO2007044729中，該等專利之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0262】 JAK抑制性化合物之其他實例及可藉由此類化合物與本發明化合物之組合治療之病況可見於WO2009114512、WO2008109943、WO2007053452、WO2000142246及WO2007070514中，該等專利之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0263】其他抗血管生成化合物包括具有另一活性機制(例如與蛋白質或脂質激酶抑制無關)之化合物，例如沙立度胺(thalidomide)(Thalomid™)及TNP-470。

【0264】可用於與本發明化合物組合使用之蛋白酶體抑制劑之實例包括(但不限於)硼替佐米、二硫龍(disulfiram)、表沒食子兒茶素-3-沒食子酸酯(EGCG)、鹽孢菌素A、卡非唑米(carfilzomib)、ONX-0912、CEP-18770及MLN9708。

【0265】靶向、減小或抑制蛋白質或脂質磷酸酶活性之化合物係例如磷酸酶1抑制劑、磷酸酶2A抑制劑或CDC25抑制劑，諸如岡田井酸(okadaic acid)或其衍生物。

【0266】誘導細胞分化過程之化合物包括(但不限於)視黃酸、α-γ-或δ-生育酚或α-γ-或δ-生育三烯酚。

【0267】如本文所使用，術語環加氧酶抑制劑包括(但不限於)Cox-2抑制劑5-烷基取代之2-芳胺基苯乙酸及衍生物，諸如塞內昔布(celecoxib)(Celebrex™)、羅非考昔(rofecoxib)(Vioxx™)、依託昔布(etoricoxib)、伐地考昔(valdecoxib)或5-烷基-2-芳胺基苯乙酸，諸如5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯基乙酸，魯米昔布(lumiracoxib)。

【0268】如本文所使用，術語「雙膦酸鹽」包括(但不限於)依替膦酸(etridonic acid)、氯膦酸(clodronic acid)、替魯膦酸(tiludronic acid)、帕米膦酸(pamidronic acid)、阿侖膦酸(alendronic acid)、伊班膦酸(ibandronic acid)、利塞膦酸(risedronic acid)及唑來膦酸(zoledronic acid)。依替酮酸係以商品名Didronel™銷售。氯膦酸係以商品名Bonefos™銷售。替魯羅酸係以商品名Skelid™銷售。帕米膦酸係以商品

名Aredia™銷售。阿侖膦酸係以商品名Fosamax™銷售。伊班膦酸係以商品名Bondranat™銷售。利塞膦酸係以商品名Actonel™銷售。唑來膦酸係以商品名Zometa™銷售。術語「mTOR抑制劑」係指抑制哺乳動物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)且具有抗增生活性之化合物，諸如西羅莫司(sirolimus)(Rapamune®)、依維莫司(everolimus)(Certican™)、CCI-779及ABT578。

【0269】 如本文所使用，術語「肝素酶抑制劑」係指靶向、減少或抑制硫酸肝素降解之化合物。該術語包括(但不限於) PI-88。如本文所使用，術語「生物反應調節劑」係指淋巴激素或干擾素。

【0270】 如本文所使用，術語「Ras致癌同功異型物，諸如H-Ras、K-Ras或N-Ras之抑制劑」係指靶向、減小或抑制Ras之致癌活性之化合物；例如「法呢基轉移酶抑制劑(farnesyl transferase inhibitor)」，諸如L-744832、DK8G557或R115777 (Zarnestra™)。如本文所使用，術語「端粒酶抑制劑」係指靶向、減小或抑制端粒酶活性之化合物。靶向、減小或抑制端粒酶活性之化合物尤其為抑制端粒酶受體之化合物，諸如特羅他汀(telomestatin)。

【0271】 如本文所使用，術語「甲硫胺酸胺基肽酶抑制劑」係指靶向、減小或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物。靶向、減小或抑制甲硫胺酸胺基肽酶活性之化合物包括(但不限於)苯胍麥(bengamide)或其衍生物。

【0272】 如本文所使用，術語「蛋白酶體抑制劑」係指靶向、減小或抑制蛋白酶體活性之化合物。靶向、減小或抑制蛋白酶體活性之化合物包括(但不限於)硼替佐米(Velcade™)及MLN 341。

【0273】如本文所使用，術語「基質金屬蛋白酶抑制劑」或(「MMP」抑制劑)包括(但不限於)膠原蛋白肽模擬及非肽模擬抑制劑、四環素衍生物，例如氫草醯胺酸酯肽模擬抑制劑抑制劑巴馬司他(batimastat)及其經口生物可用之類似物馬立馬司他(marimastat)(BB-2516)、普利司他(prinomastat)(AG3340)、美他司他(metastat)(NSC 683551)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B或AAJ996。

【0274】如本文所使用，術語「用於治療血液科惡性疾病之化合物」包括(但不限於) FMS樣酪胺酸激酶抑制劑，其係靶向、減小或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)之活性之化合物；干擾素，1-β-D-阿糖呋喃胞嘧啶(ara-c)及白消安(bisulfan)；及ALK抑制劑，其係靶向、減小或抑制多形性淋巴瘤激酶之化合物；及Bcl-2抑制劑。

【0275】靶向、減小或抑制FMS樣酪胺酸激酶受體(Flt-3R)活性之化合物尤其為抑制Flt-3R受體激酶家族成員之化合物、蛋白質或抗體，諸如PKC412、米哚妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248及MLN518。

【0276】如本文所使用，術語「HSP90抑制劑」包括(但不限於)靶向、減小或抑制HSP90之固有ATP酶(ATPase)活性之化合物；經由泛素蛋白酶體路徑降解、靶向、減小或抑制HSP90客戶蛋白之化合物。靶向、減小或抑制HSP90之固有ATP酶活性之化合物尤其為抑制HSP90之ATP酶活性之化合物、蛋白質或抗體，諸如17-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17AAG)(一種格爾德黴素衍生物)；其他格爾德黴素相關化合物；根赤殼菌素(radicicol)；及HDAC抑制劑。

【0277】如本文所使用，術語「抗增生性抗體」包括(但不限於)曲

妥珠單抗(Herceptin™)、曲妥珠單抗-DM1、愛必妥(erbitux)、貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin™)、利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)、PRO64553(抗-CD40)及2C4抗體。抗體意謂完整單株抗體、多株抗體、由至少2種完整抗體形成之多特異性抗體，以及抗體片段，只要其展現所需生物活性。

【0278】對於治療急性骨髓白血病(AML)，本發明之化合物可與標準白血病療法組合，尤其是與用於治療AML之療法組合使用。詳言之，本發明化合物可與例如法呢基轉移酶抑制劑及/或其他可用於治療AML之藥物，諸如道諾黴素、阿德力黴素(Adriamycin)、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊達比星、卡鉑及PKC412組合投與。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療與ITD及/或D835Y突變相關之AML的方法，其包含將本發明化合物與一或多種FLT3抑制劑一起投與。在一些實施例中，FLT3抑制劑係選自喹雜替尼(quizartinib)(AC220)、星形孢菌素衍生物(例如米哚妥林或來他替尼(lestaurtinib))、索拉非尼(sorafenib)、坦度替尼(tandutinib)、LY-2401401、LS-104、EB-10、法米替尼(famitinib)、NOV-110302、NMS-P948、AST-487、G-749、SB-1317、S-209、SC-110219、AKN-028、非達替尼(fedratinib)、陶紮色替(tozasertib)及舒尼替尼(sunitinib)。在一些實施例中，FLT3抑制劑係選自喹雜替尼、米哚妥林、來他替尼、索拉非尼及舒尼替尼。

【0279】其他抗白血病化合物包括例如Ara-C，一種嘧啶類似物，其係脫氧胞苷之2'-α-羥基核糖(阿拉伯糖苷)衍生物。亦包括嘌呤類似物次黃嘌呤、6-巰基嘌呤(6-MP)及磷酸氟達拉濱。靶向、減小或抑制諸如丁酸鈉及辛二醯苯胺氧肟酸(SAHA)之組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑活性

之化合物抑制被稱為組蛋白脫乙醯基酶之酶的活性。具體的HDAC抑制劑包括MS275、SAHA、FK228(以前的FR901228)、曲古黴素A(Trichostatin A)及US 6,552,065中揭示之化合物，包括(但不限於) N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，及N-羥基-3-[4-[(2-羥乙基){2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，尤其是乳酸鹽。如本文所使用，生長抑素(somatostatin)受體拮抗劑係指靶向、處理或抑制生長抑素受體之化合物，諸如奧曲肽(octreotide)及SOM230。腫瘤細胞損傷方法係指諸如電離輻射之類方法。上文及下文中所提及之術語「電離輻射」意謂以電磁射線(諸如X射線及γ射線)或粒子(諸如α粒子及β粒子)形式發生之電離輻射。電離輻射係於(但不限於)輻射療法中提供且係此項技術中已知的。參見Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita等人編, 第4版, 第1卷, 第248-275頁 (1993)。

【0280】 亦包括EDG結合劑及核糖核苷酸還原酶抑制劑。如本文所使用，術語「EDG結合劑」係指調節淋巴細胞再循環之一類免疫抑制劑，諸如FTY720。術語「核糖核苷酸還原酶抑制劑」係指嘧啶或嘌呤核苷類似物，包括(但不限於)氟達拉賓及/或胞嘧啶阿拉伯糖苷(ara-C)、6-硫鳥嘌呤、5-氟尿嘧啶、克拉屈濱(cladribine)、6-巰基嘌呤(尤其與ara-C組合用於ALL)及/或噴司他汀(pentostatin)。核糖核苷酸還原酶抑制劑尤其是羥基脲或2-羥基-1H-異吲哚-1,3-二酮衍生物。

【0281】 亦尤其包括針對VEGF之化合物、蛋白質或單株抗體，諸如1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或其醫藥學上可接受之鹽；1-(4-

氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪琥珀酸鹽；Angiostatin™；Endostatin™；鄰胺基苯甲酸醯胺；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；貝伐單抗；或抗VEGF抗體或抗VEGF受體抗體，諸如rhuMAb及RHUFab；VEGF適體，諸如Macugon；FLT-4抑制劑、FLT-3抑制劑、VEGFR-2 IgGI抗體、安吉酶(Angiozyme)(RPI 4610)及貝伐單抗(Avastin™)。

【0282】 如本文所使用，光動力療法係指使用稱為光敏化合物之某些化學製品治療或預防癌症之療法。光動力療法之實例包括使用諸如Visudyne™及卟吩姆鈉(porfimer sodium)之類化合物之治療。

【0283】 如本文所使用，血管生成抑制性類固醇(angiostatic steroid)係指阻斷或抑制血管生成之化合物，諸如阿奈可他(anecortave)、曲安西龍(triamcinolone)、氫化可體松(hydrocortisone)、11-α-表氫化皮質醇(11-α-epihydrocotisol)、脫氧皮醇(cortexolone)、17-羥基孕酮(17-hydroxyprogesterone)、皮質酮(corticosterone)、去氧皮質酮(desoxycorticosterone)、睾固酮(testosterone)、雌酮及地塞米松(dexamethasone)。

【0284】 含有皮質類固醇之植入物係指諸如氟新龍(fluocinolone)及地塞米松之類化合物。

【0285】 其他化學治療化合物包括(但不限於)植物鹼、激素化合物及拮抗劑；生物反應調節劑，較佳為淋巴激素或干擾素；反義寡核苷酸或寡核苷酸衍生物；shRNA或siRNA；或混雜化合物或具有其他或未知作用機制之化合物。

【0286】 本發明化合物亦可用作輔助治療化合物以與其他藥物諸如

消炎藥物、支氣管擴張藥物或抗組胺藥物組合使用，尤其用於治療諸如上文所提及之該等阻塞性或發炎性氣管疾病，例如作為該等藥物之治療活性增效劑或作為減少該等藥物之所需劑量或潛在副作用的手段。本發明化合物可與其他藥物以固定醫藥組合物形式混合或其可與其他藥物分開投與，在其他藥物之前、同時或之後投與。因此，本發明包括如上文描述的本發明化合物與消炎藥物、支氣管擴張藥物、抗組胺藥物或止咳原料藥之組合，該本發明化合物及該藥物係在相同或不同醫藥組合物中。

【0287】 適合的消炎藥包括類固醇，尤其是糖皮質類固醇，諸如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate)；非類固醇糖皮質激素受體促效劑；LTB4拮抗劑，諸如LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL 284、ONO 4057、SB 209247；LTD4拮抗劑，諸如孟魯司特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，諸如西洛司特(cilomilast)(Ariflo® GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿羅茶鹼(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SeICID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo)；A2a促效劑；A2b拮抗劑；及β-2腎上腺素受體促效劑，諸如沙丁胺醇(羥甲叔丁腎上腺素)、間羥異丙腎上腺素、特布他林、沙美特羅、非諾特羅(fenoterol)、丙卡特羅(procaterol)及尤其是福莫特羅及其醫藥學上可接受之鹽。適合的支氣管擴張藥物包括抗膽鹼激導性或抗毒蕈鹼化合

物，特別是異丙托溴銨、氧托溴銨、噻托銨鹽及CHF 4226 (Chiesi)及格隆溴銨(glycopyrrolate)。

【0288】 適合的抗組胺藥物包括鹽酸西替利嗪(cetirizine)、乙醯胺苯酚、反丁烯二酸氯馬斯汀(clemastine)、普魯米近(promethazine)、氯雷他定(loratidine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)及鹽酸菲索芬那定(fexofenadine)、阿伐斯丁(activastine)、阿司咪唑(astemizole)、氮拉斯汀(azelastine)、依巴司汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、咪唑司汀(mizolastine)及特非拉丁(tefenadine)。

【0289】 本發明化合物與消炎藥物之其他有用組合係與趨化因子受體之拮抗劑，例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，尤其CCR-5拮抗劑，諸如先靈-葆雅拮抗劑(Schering-Plough antagonist) SC-351125、SCH-55700及SCH-D，及武田拮抗劑(Takeda antagonist)，諸如氯化N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-哌喃-4-銨(TAK-770)之組合。

【0290】 以編碼序號、類屬或商品名標識之活性化合物的結構可自正版標準概要「摩克索引(The Merck Index)」或自資料庫，例如Patents International (例如IMS World Publications)獲得。

【0291】 本發明化合物亦可與已知治療方法(例如投與激素或輻射)組合使用。在某些實施例中，所提供之化合物係用作放射增敏劑，尤其用於治療對放射線療法展現較差敏感性之腫瘤。

【0292】 本發明化合物可單獨投與，或與一或多種其他治療化合物組合投與，可能的組合療法呈固定組合形式，或本發明化合物及一或多種其他治療化合物係交錯或彼此獨立地投與，或組合投與固定組合及一或多種其他治療化合物。可除外或另外投與本發明化合物，尤其與化學療法、放射線療法、免疫療法、光電療法、手術干預或其組合相組合以用於腫瘤治療。如上文所描述，如在其他治療策略之情形中作為輔助療法一般，長期療法同樣為可能的。其他可能的治療係在腫瘤消退後維持患者狀況之療法，或甚至是化學預防療法，例如對有風險之患者。

【0293】 該等額外藥劑可與含本發明化合物之組合物分開投與，作為多劑量方案之一部分。或者，該等藥劑可為單一劑型之一部分，在單一組合物中與本發明化合物混合在一起。若作為多劑量方案之一部分投與，則兩種活性劑可同時、依序或彼此間隔一定時間段，通常彼此間隔在5小時內提供。

【0294】 如本文所使用，術語「組合(combination/combined)」及相關術語係指同時或依序投與根據本發明之治療劑。舉例而言，本發明化合物可與另一治療劑以獨立單位劑型或一起以單一單位劑型同時或依次投與。因此，本發明提供一種包含本發明化合物、額外治療劑及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑之單一單位劑型。

【0295】 可與載劑物質組合以製造單一劑型的本發明化合物及額外治療劑(在包含如上文所描述之額外治療劑之該等組合物中)之量將取決於所治療之宿主及特定投與模式而變化。較佳地，本發明組合物應調配成使得可投與劑量介於0.01-100毫克/千克體重/天之間的本發明化合物。

【0296】 在包含額外治療劑之該等組合物中，該額外治療劑及本發

明化合物可協同作用。因此，此類組合物中額外治療劑之量將小於僅利用該治療劑之單藥療法中所需之量。在此類組合物中，可投與劑量介於0.01-1,000微克/公斤體重/天之間的額外治療劑。

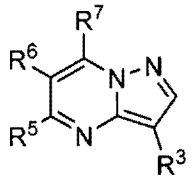
【0297】 存在於本發明之組合物中的額外治療劑之量將不超過在包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中通常會投與的量。目前所揭示之組合物中額外治療劑之量較佳將在包含該藥劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量的約50%至100%範圍內。

【0298】 本發明化合物或其醫藥組合物亦可併入用於包覆可植入醫療裝置的組合物中，該等可植入醫療裝置諸如假肢、人工瓣膜、血管移植物、支架及導管。血管支架例如已用於克服再狹窄(損傷後血管壁再變窄)。然而，使用血管支架或其他可植入裝置之患者有凝塊形成或血小板活化之風險。可藉由用包含激酶抑制劑之醫藥學上可接受之組合物預包覆該裝置來預防或減輕此等非所需作用。用本發明化合物包覆之可植入裝置係本發明之另一實施例。

【0299】 現藉助於非限制性實施例1-32進一步描述本發明：

實施例1：

一種式**I'**化合物，



I'

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^3 係 $-C(O)NH_2$ ； $-C(O)NHR^{3A}$ ； $-C(O)N(R^{3A})_2$ ； $-C(O)OR$ ； $-C(O)NHOR$；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單

環雜芳基環，其中該環經m個R^{3B}取代；

R^5係氫或$-L^1-R^{5A}$；

R^6係氫、R^A或R^B；

或R^5及R^6與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環，其中該環經R^{5A}及n個R^C取代；

R^7係氫、鹵素、$-NH_2$、$-NHR^{7A}$或$-NHC(O)R^{7A}$；

或R^6及R^7與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環；其中該環經p個R^C取代；

L^1係共價鍵或C_{1-4}二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：$-C(R^{5B})_2-$、$-CH(R^{5B})-$、$-N(R)-$、$-N(R)C(O)-$、$-C(O)N(R)-$、$-N(R)S(O)_2-$、$-S(O)_2N(R)-$、$-O-$、$-C(O)-$、$-OC(O)-$、$-C(O)O-$、$-S-$、$-S(O)-$或$-S(O)_2-$；

R^{3A}及R^{7A}各自獨立地為R^B，且各自經q個R^C取代，其中同一碳上的兩個R^C取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和螺環稠合雜環，或其中相鄰碳上的兩個R^C取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和稠合雜環；

R^{5A}及在每種情況下之R^{5B}各自獨立地為R^A或R^B，且各自經r個R^C取代；

R^A在每種情況下獨立地為側氧基、鹵素、$-CN$、$-NO_2$、$-OR$、$-SR$、$-NR_2$、$-S(O)_2R$、$-S(O)_2NR_2$、$-S(O)R$、$-S(O)NR_2$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、

-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)$S(O)_2NR_2$或-N(R)$S(O)_2$R；

R^B在每種情況下獨立地為C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；3至7員飽和或部分不飽和碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；

R^C在每種情況下獨立地為側氧基、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2$R、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-S(O)NR_2、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR_2、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-OC(O)NR_2、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)NR_2、-N(R)C(NR)NR_2、-N(R)$S(O)_2NR_2$或-N(R)$S(O)_2$R，或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環，其中同一碳上的兩個可選取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和螺環稠合雜環，或其中相鄰碳上的兩個可選取代基視情況連在一起形成具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員飽和或部分不飽和稠合雜環；

各R獨立地為氫或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳

基環，或：

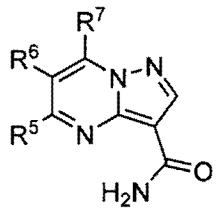
同一氮上的兩個R基團與其插入原子連在一起形成除氮以外，具有0-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳環；

其中結合至碳之各氫可以視情況且獨立地經氘置換；且

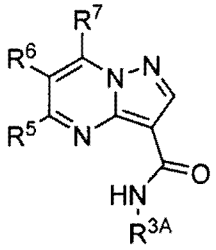
m、n、p、q及r在每種情況下獨立地為0、1、2、3或4。

實施例2：

如實施例1之化合物，其具有式**II**或**III**之一：



II

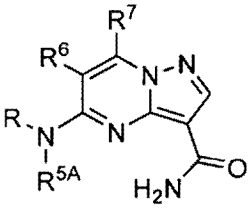


III

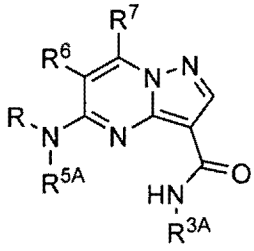
或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例3：

如實施例1或2中任一個之化合物，其具有式**V**或**VI**：



V

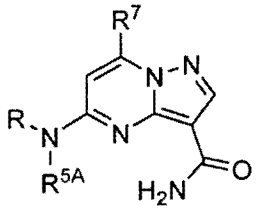


VI

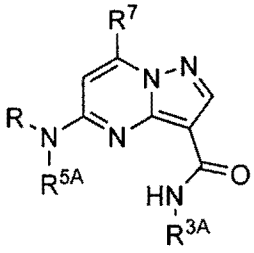
或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例4：

如實施例1至3中任一個之化合物，其具有式**V-a**或**VI-a**：



V-a



VI-a

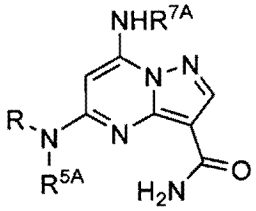
或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例5：

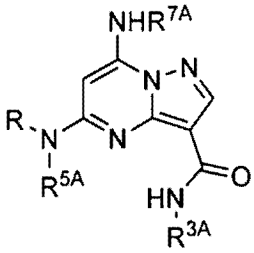
如實施例1至4中任一個之化合物，其中R^7係$-NH_2$或$-NHR^{7A}$，或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例6：

如實施例1至5中任一個之化合物，其具有式**V-c**或**VI-c**之一：



V-c



VI-c

或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例7：

如實施例1至6中任一個之化合物，其中R^{3A}及R^{7A}各自獨立地為R^B，且經q個R^C取代，其限制條件為R^{3A}及R^{7A}均不為苯基。

實施例8：

如實施例1至7中任一個之化合物，其中R^{7A}係C_{1-6}脂族基。

實施例9：

如實施例1至8中任一個之化合物，其中R^{7A}係甲基。

實施例10：

如實施例1至9中任一個之化合物，其係選自本說明書之表**1**中所描繪

的該等化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例11：

一種醫藥組合物，其包含如實施例1至10中任一個之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

實施例12：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用作藥物。

實施例13：

一種抑制生物樣品中之TYK2的方法，視情況活體外方法，其包含使該樣品與如實施例1至10中任一個之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如實施例11之醫藥組合物接觸。

實施例14：

如實施例1至10中任一個之化合物該如實施例11之醫藥組合物，其係用於治療患者之TYK2介導之病症、疾病或病況，該治療包含向該患者投與如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物。

實施例15：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例14之用途，其中該病症係選自自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症或與移植有關之病症。

實施例16：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例15之用途，其中該病症係自體免疫病症。

實施例17：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例16之用途，其中該自體免疫病症係選自1型糖尿病、僵直性脊椎炎、皮膚型紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、全身性硬化症、牛皮癬、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

實施例18：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例15之用途，其中該病症係發炎性病症。

實施例19：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例18之用途，其中該發炎性病症係選自類風濕性關節炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

實施例20：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例15之用途，其中該病症係增生性病症。

實施例21：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例20之用途，其中該增生性病症係血液癌症。

實施例22：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例20之用途，其中該增生性病症係白血病。

實施例23：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係

用於根據實施例22之用途，其中該白血病係T細胞白血病。

實施例24：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例23之用途，其中該T細胞白血病係T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)。

實施例25：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例20之用途，其中該增生性病症與TYK2中之一或多個活化突變相關。

實施例26：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例15之用途，其中該病症與移植相關。

實施例27：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例26之用途，其中該病症係移植排斥反應或移植物抗宿主疾病。

實施例28：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例15之用途，其中該病症係內分泌病症。

實施例29：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例28之用途，其中該內分泌病症係多囊性卵巢症候群、克魯宗症候群或1型糖尿病。

實施例30：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例15之用途，其中該病症係神經病症。

實施例31：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例30之用途，其中該神經病症係阿茲海默氏病。

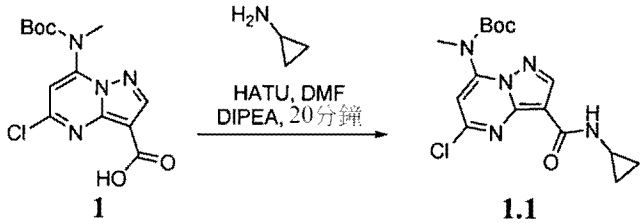
實施例32：

如實施例1至10中任一個之化合物或如實施例11之醫藥組合物，其係用於根據實施例14之用途，其中該病症與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導相關。

實例

【0300】 如以下實例中所描繪，在某些例示性實施例中，根據以下通用程序來製備化合物。應瞭解，儘管該等通用方法描繪本發明某些化合物之合成，但以下通用方法及一般熟習此項技術者已知之其他方法亦可應用於如本文所描述之所有化合物及此等化合物各自之子類及物種。其他本發明化合物係藉由與本文在實例中所描述之方法大體上類似的方法及熟習此項技術者已知之方法製備。

通用程序A (酸-胺偶合)：

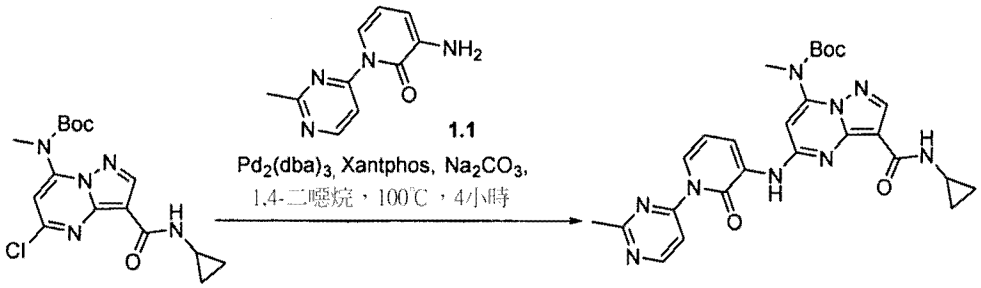


1 **1.1**

【0301】 合成化合物**1.1.** 向**1** (4 g，12.26mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(40mL)中之溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-

三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(9.32g，24.53mmol，2.0eq)並在室溫下攪拌15分鐘。向其中添加二異丙基乙胺(6.40mL，36.78mmol，3.0eq)，隨後添加環丙胺(0.699g，12.26mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。反應完成之後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.1** (2.4g，53.69%)。MS(ES): *m/z* 366.13 $[M+H]^+$。

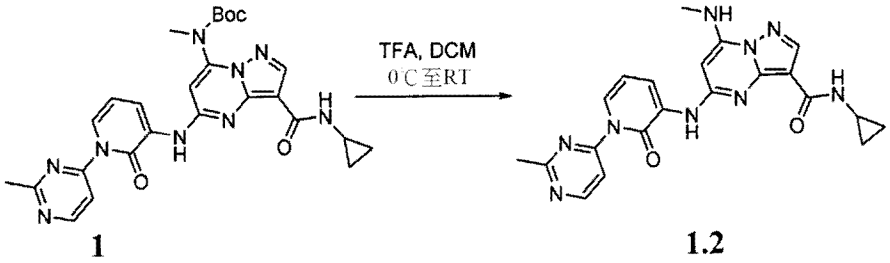
通用程序B (布赫瓦爾德胺化(Buchwald Amination))：



1 **1.2**

【0302】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.125g，0.342mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(5mL)中之溶液中添加**1.1** (0.082g，0.410mmol，1.2eq)、碳酸鈉(0.072g，0.684mmol，2.0eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.015g，0.017mmol，0.05eq)及4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(0.019g，0.034mmol，0.1eq)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應4小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用3%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (0.070g，38.6%)。MS(ES): *m/z* 532.23 $[M+H]^+$。

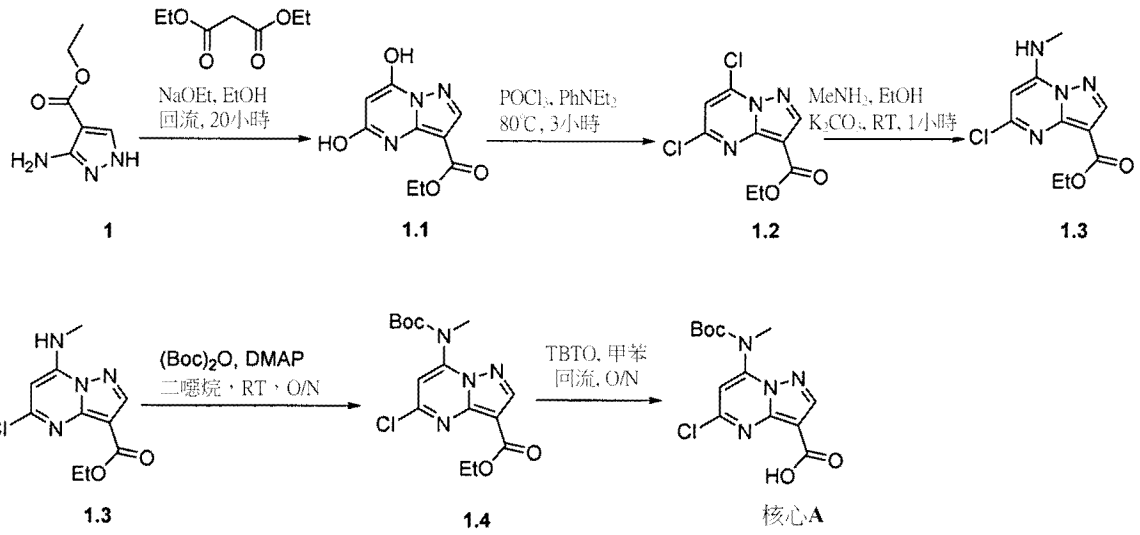
通用程序C (BOC脫保護)：



1 1.2

【0303】 合成化合物**1.2.** 將化合物**1**(0.070g，0.131mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(2mL)中並將三氟乙酸(0.1mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥，並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.2** (0.040g，70.17%)。MS(ES): *m/z* 432.24 $[M+H]^+$。

製備核心A：7-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)-5-氯代吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸.



1 1.1 1.2 1.3

1.3 1.4 核心A

【0304】 合成化合物**1.1.** 向**1** (50g，322.25mmol，1.0eq)於乙醇(250mL)中之溶液中添加丙二酸二乙酯(103.2g，644.51mmol，2.0eq)，隨後逐滴添加乙醇鈉(75mL，21%乙醇溶液，3.0eq)。在加熱下，在回流下攪拌反應混合物20小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其溶解於水中，用濃鹽酸酸化至約pH 3-4。過濾沈澱之固體，用

水、乙醚洗滌且充分乾燥，得到純**1.1** (43g，59.79%)。MS(ES): *m/z* 224.2 $[M+H]^+$。

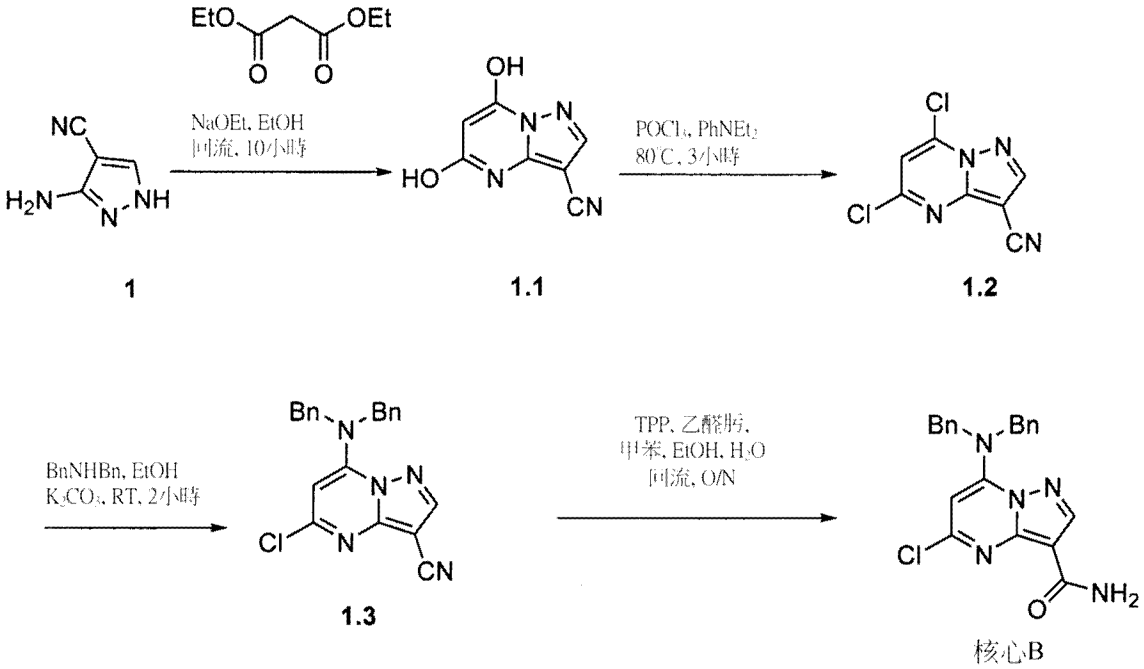
【0305】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (43g，192.6mmol，1.0 eq)於氧氯化磷(191g，1251mmol，6.5eq)中之混合物中添加二乙基苯胺(43g，288.9mmol，1.5eq)。在80℃下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取。合併有機層，用飽和碳酸氫鈉溶液隨後鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓至一定壓力下濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (35g，69.85%)。MS(ES): *m/z* 261 $[M+H]^+$。

【0306】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，向**1.2** (35g，134.58mmol，1.0eq)於乙醇(350mL)中之溶液中添加碳酸鉀(18.57g，134.58mmol，1.0eq)，隨後添加甲胺(40%於水中)(10.95mL，141.3mmol，1.05eq)並在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其轉移至冰冷的水中。過濾沈澱之固體，用水洗滌且在真空下充分乾燥，得到**1.3.** (30g，87.53%)。MS(ES): *m/z* 255.6 $[M+H]^+$。

【0307】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (30 g，117.8mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(300mL)中之溶液中添加N,N-二甲基胺基吡啶(1.43, 11.78mmol，0.1eq)，隨後添加二碳酸二第三丁酯(51.36g，235.6mmol，2.0eq)並在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.4.** (26g，62.21%)。MS(ES): *m/z* 355 $[M+H]^+$。

【0308】 合成核心**A.** 向**1.4** (20g，56.37mmol，1.0eq)於甲苯(200mL)中之懸浮液中添加氧化三丁基錫(67.19g，112.73mmol，2.0)並在120℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其溶解於飽和碳酸氫鈉溶液中並用己烷洗滌。分離水層並用1N鹽酸酸化至約pH 5-6且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到固體，用己烷濕磨，得到純核心**A.** (13.2g，71.67%)。^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHZ): 12.63 (s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

製備核心B：5-氯-7-(二苯甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺



【0309】 合成化合物**1.1.** 向**1** (50g，462.5mmol，1.0eq)於乙醇(400mL)中之溶液中添加丙二酸二乙酯(141mL，925.06mmol，2.0eq)，隨後逐滴添加乙醇鈉(21%於乙醇中) (108mL，1387.5mmol，3.0eq)。在加熱下，在回流下攪拌反應混合物10小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其溶解於水中，用濃鹽酸酸化至約pH 3-4。過濾沈澱之固體，用水、乙醚洗滌且充分乾燥，得到純**1.1** (50g，61.38%)。

MS(ES): *m/z* 177.14 $[M+H]^+$。

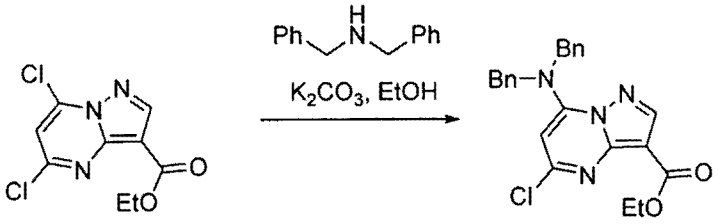
【0310】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (50g，283.87mmol，1.0eq)於氧氯化磷(163mL，1704.54mmol，6.0eq)中之混合物中添加二乙基苯胺(68.26mL，426.13mmol，1.5eq)。在90℃下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取。合併有機層，用飽和碳酸氫鈉溶液隨後鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓至一定壓力下濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (45g，74.42%)。MS(ES): *m/z* 214.02 $[M+H]^+$。

【0311】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，向**1.2** (10g，46.94mmol，1.0eq)於乙醇(315mL)中之溶液中添加碳酸鉀(7.12g，51.63mmol，1.1eq)，隨後添加二苯甲胺(9.97mL，51.63mmol，1.1eq)並在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其轉移至冰冷的水中。過濾沈澱之固體，用水洗滌且在真空下充分乾燥，得到**1.3.** (11g，62.68%)。MS(ES): *m/z* 374.84 $[M+H]^+$。

【0312】 合成核心**B.** 在0℃下，向**1.3** (11g，29.42mmol，1.0eq)於甲苯:乙醇:水之混合物(160mL，1.0:0.5:0.25)中之溶液中添加三苯基膦(1.54，5.88mmol，0.2eq)，隨後添加乙醛肟(3.47g，58.84mmol，2.0eq)並在110℃下攪拌反應混合物5小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到核心**B.** (4.3g，37.29%)。MS(ES): *m/z* 392.86 $[M+H]^+$，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.48 (s, 1H), 7.44-7.28 (m, 10H), 6.46 (s,

1H), 5.19 (s, 4H)。

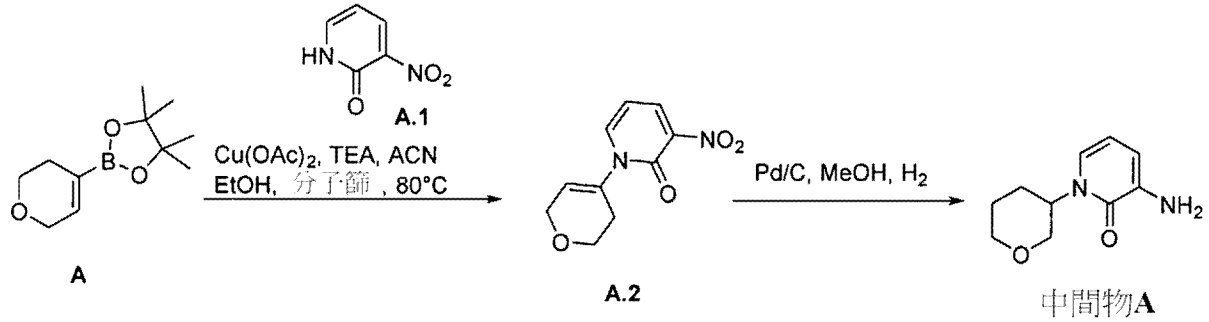
製備核心**C**：**5-氯-7-(二苯甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯.**



【0313】 合成化合物**1.** 化合物係根據核心合成實驗程序[0002]合成。

【0314】 合成核心**C** 向**1** (1.0g，3.85mmol，1.0eq)於乙醇(8mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.06g，7.7mmol，2.0eq)，隨後逐滴添加二苯甲胺(0.834g，4.23mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中，過濾沈澱之固體，用水隨後乙醚洗滌且充分乾燥，得到純核心**C** (1.0g，62%)。MS(ES): *m/z* 421.9 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d6, 400MHZ): 8.47 (s, 1H), 7.39-7.35(m, 6H), 7.30-7.26 (m, 4H), 6.18 (s, 1H), 5.37 (s, 4H), 4.47-4.42 (q, 2H), 1.46-1.43 (t, 3H)。

中間物**A**：**3-胺基-1-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡啶-2(1H)-酮**

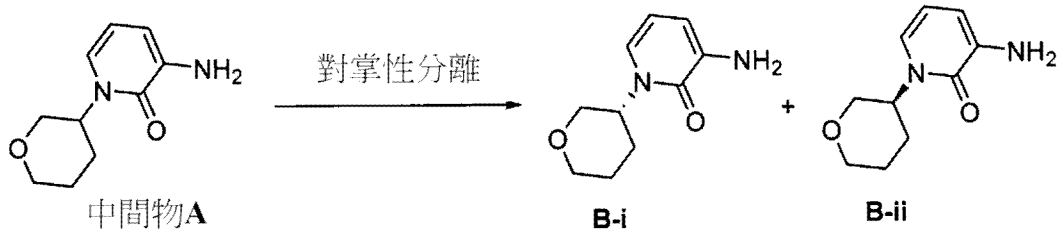


【0315】 合成化合物**A.2.** 向**A** (0.60g，2.86mmol，1.0eq)於乙醇:乙腈(1:1) (1mL)中之溶液中添加**A.1** (0.40g，2.86mmol，1.0eq)、乙酸銅(0.51g，2.86mmol，1.0eq)、分子篩(0.40g，2.86mmol，1.0eq)及三乙胺

(0.5g，5.72mmol，2.0eq)。在80℃下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土過濾並用甲醇洗滌產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化，得到純**A.2** (0.19g，29.94%)。MS(ES): m/z 222.20 [M+H]+。

【0316】 合成中間物**A.** 向**A.2** (0.19g，0.85mmol，1.0eq)於甲醇(3mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.04g)。在室溫下，使氫氣淨化穿過反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**中間物A** (0.06g，36.13%)。MS(ES): *m/z* 195.23 $[M+H]^+$。

中間物B-i及B-ii：(S)-3-胺基-1-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡啶-2(1H)-酮(B-i)及(R)-3-胺基-1-(四氫-2H-哌喃-3-基)吡啶-2(1H)-酮(B-ii).



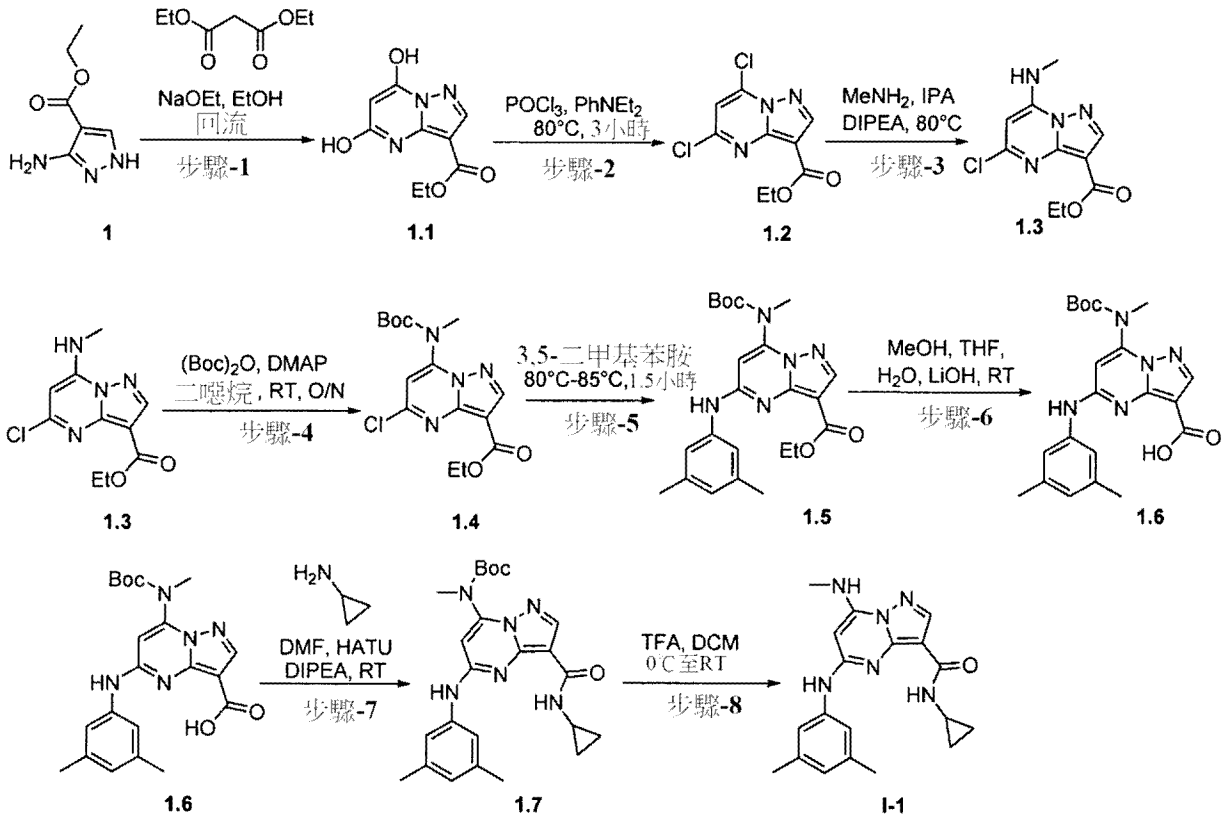
中間物**A** **B-i** **B-ii**

【0317】 合成中間物**A.** 化合物係根據**中間物A**之實驗方案合成，得到**中間物A.** (產率：36.13%)。MS (ES): *m/z* 195.23 $[M+H]^+$。

【0318】 合成化合物**B-i**及**B-ii.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm，5μM)且以0.3%二乙胺/甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**中間物A**之異構體(0.8g)，得到純**1a.**溶離份-1及**1b.**溶離份-2 (FR-b)。在30℃下減壓蒸發FR-a，得到純溶離份-1 (0.3g)。MS(ES): *m/z* 195.11 $[M+H]^+$。在30℃下減壓蒸發FR-b，得到純溶離份-2 (0.3g)。MS(ES): *m/z* 195.11 $[M+H]^+$。

實例1：N-環丙基-5-((3,5-二甲基苯基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]

嘧啶-3-甲醯胺(I-1).



【0319】 合成化合物**1.1.** 向**1** (10g，64.45mmol，1.0eq)於乙醇(300mL)中之溶液中添加丙二酸二乙酯(20.65g，128.9mmol，2.0eq)，隨後逐滴添加乙醇鈉(74.97g，21%乙醇溶液，3.59eq)。在加熱下，在回流下攪拌反應混合物18小時。反應完成後，減壓濃縮混合物，得到殘餘物，將其溶解於水中，用濃鹽酸酸化至約pH 3-4。過濾沈澱之固體，用水、乙醚洗滌並乾燥，得到純**1.1** (10g，69.52%)。MS(ES): *m/z* 224.2 $[M+H]^+$。

【0320】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (3g，13.44mmol，1.0 eq)於氧氯化磷(8.7mL)中之混合物中添加二乙基苯胺(3.37g，22.56mmol，1.68eq)。在80℃下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，用冰冷的水稀釋混合物，用飽和碳酸氫鈉溶液中和並用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓至一定壓力下濃縮，得到粗物質。其藉由管柱

層析法進一步純化且該化合物在15%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (3.0g，85.82%)。MS(ES): *m/z* 261 $[M+H]^+$。

【0321】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，向**1.2** (3.0g，11.54mmol，1.0eq)於異丙醇(30mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(4.2mL，23mmol，2.0eq)，隨後添加甲胺(6.9mL，13mmol，1.2eq)並在80℃下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，減壓濃縮混合物，得到粗殘餘物。向該殘餘物中添加水並用二氯甲烷萃取混合物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓至一定壓力下濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.3.** (2.9g，95.12%) 。MS(ES): *m/z* 310$[M+H]^+$。

【0322】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (2.9g，11.39mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(15mL)中之溶液中添加N,N-二甲基胺基吡啶(0.138g，1.139mmol，0.1eq)，隨後添加二碳酸二第三丁酯(4.79g，22.78，2.0eq)並在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，用水稀釋混合物並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在10%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.4.** (2.9g，71.78%)。MS(ES): *m/z* 355$[M+H]^+$。

【0323】 合成化合物**1.5.** 在80℃-85℃下，將**1.4** (1.0g，2.82mmol，1.0eq)及3,5-二甲基苯胺(2mL)之混合物攪拌1.5小時。反應完成後，用水稀釋混合物並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.5** (1.0g，80.72%)。MS(ES): *m/z* 440.5 $[M+H]^+$。

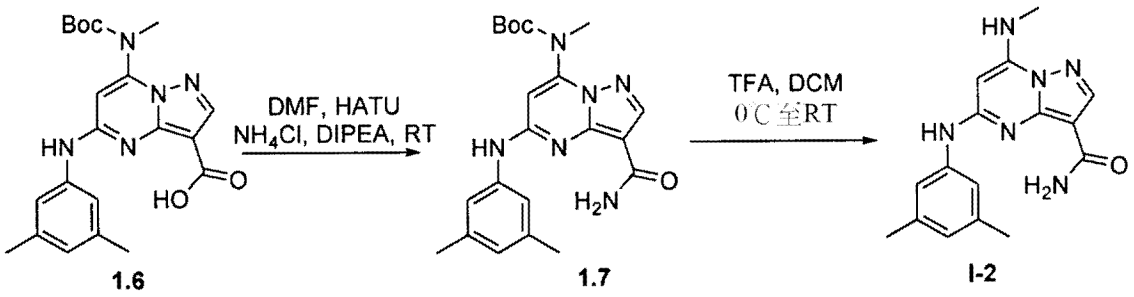
【0324】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (1.0g，2.28mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(15mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.957g，22.8mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮混合物，得到殘餘物。在10℃下，向該殘餘物中添加1N鹽酸水溶液以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.6** (0.8g，85.45%)。MS(ES): *m/z* 412 $[M+H]^+$。

【0325】 合成化合物**1.7.** 向**1.6** (0.110g，0.267mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中之溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(0.203g，0.535mmol，2.0eq)並在室溫下攪拌混合物20分鐘。向該混合物中添加二異丙基乙胺(0.14mL，0.801mmol，3.0eq)，隨後添加環丙胺(0.030g，0.535mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，用水稀釋混合物並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.7** (0.070g，58.12%)。MS(ES): *m/z* 451.5 $[M+H]^+$。

【0326】 合成化合物**I-1.** 將化合物**1.7** (0.070g，0.155mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(2mL)中並將三氟乙酸(0.1mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將混合物倒入水中，用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**I-1** (0.025g，45.92%)。MS(ES): *m/z* 351.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.68%，HPLC純度：96.09%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.32 (s,

1H), 8.14 (s, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.14(s, 2H), 6.73(s, 1H), 5.50(s, 1H), 2.91(s, 3H), 2.77-2.74(m, 1H), 2.30(s, 6H), 0.72-0.67(m, 2H), 0.35(m, 2H)。

實例2：5-((3,5-二甲基苯基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-2).



1.6 **1.7** **I-2**

【0327】 合成化合物**1.7.** 向**1.6** (0.150g，0.364mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(0.276g，0.728mmol，2.0eq)並在室溫下攪拌混合物20分鐘。向該混合物中添加二異丙基乙胺(0.195mL，1.092mmol，3.0eq)，隨後添加氯化銨(0.058g，1.092mmol，3.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，用水稀釋混合物並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.7** (0.070 g，46.78%)。MS(ES): *m/z* 411.5 $[M+H]^+$。

【0328】 合成化合物**I-2.** 將化合物**1.7** (0.070 g，0.170 mmol，1.0 eq)溶解於二氯甲烷(2 mL)中並將三氟乙酸(0.1 mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，用水稀釋混合物，用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**I-2** (0.025

g，94.47%)。MS(ES): *m/z* 311.54 $[M+H]^+$, LCMS純度：98.61%，HPLC純度：97.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.34(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.51(s, 1H), 2.91(s, 3H), 2.25(s, 6H)。

【0329】 **實例3. TYK2 JH2結構域結合分析**

【0330】 本發明化合物針對JH2結構域之結合常數係藉由以下用於KINOMEscan®分析(DiscoveRx)之方案測定。在短暫轉染之HEK293細胞中表現人類TYK2 (JH2結構域-假激酶)之部分長度構築體 (基於參考序列NP_003322.3之胺基酸G556至D888)與NFkB之DNA結合結構域的融合蛋白。按照製造商之說明書，在M-PER提取緩衝液(Pierce)中在完全蛋白酶抑制劑混合液(Protease Inhibitor Cocktail Complete；Roche)及磷酸酶抑制劑混合液系列II (Phosphatase Inhibitor Cocktail Set II；Merck)存在下自此等HEK 293細胞製備提取物。TYK2 (JH2結構域-假激酶)融合蛋白用含有與用於qPCR讀出之擴增子融合之NFkB結合位點(5'-GGGAATTCCC-3')的嵌合雙股DNA標籤標記，該標籤係直接添加至表現提取物上(結合反應中DNA標籤之最終濃度係0.1 nM)。

【0331】 在室溫下，用生物素化小分子配位體處理經抗生蛋白鏈菌素塗佈之磁性珠粒(Dynal M280)，保持30分鐘，以產生用於結合分析之親和樹脂。用過量生物素阻斷配位體處理之珠粒，並用阻斷緩衝液(SeaBlock (Pierce)，1% BSA、0.05% Tween 20、1 mM DTT)洗滌以移除未結合之配位體並減少非特異性結合。

【0332】 結合反應係藉由組合16 μl DNA標記之激酶提取物、3.8 μl配位體處理之親和珠粒及0.18 μl測試化合物(PBS/0.05% Tween 20/10

mM DTT/0.1% BSA/2 μg/ml經音波處理之鮭魚精DNA)]來組合。提取物以≥10,000倍整體儲備液稀釋度直接用於結合分析中，而不經任何酶純化步驟(最終DNA標記之酶濃度<0.1 nM)。提取物負載有DNA標籤，且在二步法中稀釋至結合反應中。第一提取物在含有10 nM DNA標籤之1×結合緩衝液(PBS/0.05% Tween 20/10 mM DTT/0.1% BSA/2 μg/ml經音波處理之鮭魚精DNA)中以1:100稀釋。在室溫下，使此稀釋液平衡15分鐘，且隨後在1×結合緩衝液中以1:100稀釋。測試化合物製備為於100% DMSO中之111×儲備液。使用11點3倍化合物稀釋系列及三個DMSO對照點來測定K_d。用於K_d量測之所有化合物均藉由聲轉移(非接觸式分配)而分佈在100% DMSO中。接著，將化合物直接稀釋至分析物中，以使得DMSO之最終濃度為0.9%。所有反應均在聚丙烯384孔盤中進行。各自最終體積為0.02 mL。在室溫下，在振盪下培育分析物1小時。接著，使珠粒集結且用洗滌緩衝液(1× PBS、0.05% Tween 20)洗滌以移除經替代激酶及測試化合物。將經洗滌之珠粒再懸浮於溶離緩衝液(1× PBS、0.05% Tween 20、0.5 μM非生物素化親和配位體)中，且在室溫下在振盪下培育30分鐘。藉由qPCR量測溶離液中之激酶濃度。qPCR反應係藉由將2.5 μL激酶溶離液添加至7.5 μL含有0.15 μM擴增子引子及0.15 μM擴增子探針之qPCR主混合物中來組合。qPCR方案由以下組成：在95℃下10分鐘熱起始，後接35個循環的95℃持續15秒，60℃持續1分鐘。

【0333】 測試化合物製備為於100% DMSO中之111×儲備液。使用11點3倍化合物稀釋系列及三個DMSO對照點來測定K_d。用於K_d量測之所有化合物均藉由聲轉移(非接觸式分配)而分佈在100% DMSO中。接著，將化合物直接稀釋至分析物中，以使得DMSO之最終濃度為0.9%。使用

30,000 nM化合物最高濃度來測定K_d。K_d量測係一式兩份進行。

【0334】 用標準劑量-反應曲線，使用希爾等式(Hill equation)來計算結合常數(K_d)：$反應=背景+\frac{(信號-背景)}{(1+(\frac{Kd^{希爾斜率}}{劑量^{希爾斜率}}))}$

【0335】 將希爾斜率設定成-1。藉由雷文柏格-馬括特算法(Levenberg-Marquardt algorithm)，使用非線性最小平方擬合來擬合曲線(Levenberg, K., A method for the solution of certain non-linear problems in least squares, *Q. Appl. Math.* **2**, 164-168 (1944))。

【0336】 Tyk2 JH2結構域結合分析之結果呈現於**表2**中。表示為「A」之化合物的Kd低於200 pM；表示為「B」之化合物的Kd在200 pM與1 nM之間；表示為「C」之化合物的Kd在1 nM與10 nM之間；且表示為「D」之化合物的Kd大於10 nM。

表2. Tyk2 JH2結構域結合分析之結果

化合物	**Tyk2 JH2 Kd**
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-6	A
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	C
I-12	C
I-13	C
I-14	A
I-15	B

I-16	B
I-17	A
I-18	A
I-19	C
I-20	A
I-21	B
I-22	B
I-23	C
I-24	A
I-25	B
I-26	A
I-27	C
I-28	D
I-29	C
I-30	C
I-31	A
I-32	B
I-33	B
I-34	B
I-35	A
I-36	A
I-37	A
I-38	B
I-39	C
I-40	B
I-41	C
I-42	C
I-43	A
I-44	B
I-45	A
I-46	A
I-47	A
I-48	B
I-49	B

I-50	B
I-51	B
I-52	B
I-53	A
I-54	C
I-55	D
I-56	D
I-57	B
I-58	A
I-59	A
I-60	C
I-61	B
I-62	D
I-63	A
I-64	B
I-65	A
I-66	B
I-67	A
I-68	B
I-69	B
I-70	C
I-71	A
I-72	A
I-73	C
I-74	B
I-75	B
I-76	C
I-77	B
I-78	A
I-79	B
I-80	B
I-81	C
I-82	C
I-83	D

I-84	B
I-85	C
I-86	D
I-87	D
I-88	D
I-89	D
I-90	B
I-91	A
I-92	D
I-93	D
I-94	A
I-95	A
I-96	B
I-97	C
I-98	A
I-99	C
I-100	C
I-101	D
I-102	B
I-103	D
I-104	C
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-108	B
I-109	D
I-110	A
I-111	B
I-112	C
I-113	C
I-114	C
I-115	A
I-116	A
I-117	A

I-118	B
I-119	C
I-120	C
I-121	A
I-122	A
I-123	A
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	A
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	C
I-132	A
I-133	A
I-134	B
I-135	A
I-136	A
I-137	A
I-138	A
I-139	A
I-140	A
I-141	A
I-142	A
I-143	D
I-144	A
I-145	A
I-146	B
I-147	A
I-148	B
I-149	C
I-150	B
I-151	A

I-152	B
I-153	A
I-154	B
I-155	A
I-156	A
I-157	A
I-158	A
I-159	B
I-160	A
I-161	A
I-162	A
I-163	B
I-164	A
I-165	A
I-166	A
I-167	A
I-168	B
I-169	B
I-170	A
I-171	B
I-172	B
I-173	B
I-174	A
I-175	A
I-176	A
I-177	A
I-178	B
I-179	B
I-180	A
I-181	B
I-182	A
I-183	A
I-184	B
I-185	B

I-186	A
I-187	A
I-188	A
I-189	A
I-190	A
I-191	A
I-192	A
I-193	B
I-194	A
I-195	B
I-196	B
I-197	B
I-198	A
I-199	B
I-200	B
I-201	A
I-202	B
I-203	A
I-204	B
I-205	A
I-206	C
I-207	C
I-208	C
I-209	B
I-210	B
I-211	B
I-212	B
I-213	C
I-214	A
I-215	A
I-216	A
I-217	A
I-218	A
I-219	A

I-220	A
I-221	C
I-222	B
I-223	A
I-224	A
I-225	A
I-226	C
I-227	B
I-228	C
I-229	B
I-230	B
I-231	B
I-232	A
I-233	A
I-234	A
I-235	A
I-236	A
I-237	A
I-238	A
I-239	A
I-240	A
I-241	A
I-242	A
I-243	B
I-244	A
I-245	A
I-246	A
I-247	B
I-248	B
I-249	A
I-250	A
I-251	A
I-252	C
I-253	B

I-254	B
I-255	A
I-256	B
I-257	B
I-258	A
I-259	A
I-260	B
I-261	B
I-262	A
I-263	A
I-264	B
I-265	A
I-266	A
I-267	A
I-268	A
I-269	A
I-270	B
I-271	B
I-272	A
I-273	C
I-274	A
I-275	A
I-276	A
I-277	B
I-278	B
I-279	A
I-280	A
I-281	B
I-282	B
I-283	A
I-284	A
I-285	A
I-286	B
I-287	C

I-288	A
I-289	A
I-290	B
I-291	B
I-292	B
I-293	B
I-294	B
I-295	A
I-296	A
I-297	B
I-298	C
I-299	B
I-300	B
I-301	B
I-302	A
I-303	A
I-304	A
I-305	A
I-306	C
I-307	B
I-308	A
I-309	A
I-310	A
I-311	A
I-312	A
I-313	A
I-314	A
I-315	A
I-316	A
I-317	A
I-318	A
I-319	A
I-320	A
I-321	A

I-322	B
I-323	A
I-324	A
I-325	B
I-326	A
I-327	B
I-328	A
I-329	A
I-330	A
I-331	A
I-332	A
I-333	A
I-334	A
I-335	A
I-336	B
I-337	B
I-338	A
I-339	B
I-340	B
I-341	B
I-342	B
I-343	A
I-344	A
I-345	A
I-346	A
I-347	A
I-348	B
I-349	A
I-350	A
I-351	A
I-352	A
I-353	A
I-354	A
I-355	B

I-356	A
I-357	A
I-358	A
I-359	A
I-360	A
I-361	A
I-362	A
I-363	A
I-364	A
I-365	A
I-366	A
I-367	B
I-368	A
I-369	A
I-370	A
I-371	A
I-372	A
I-373	A
I-374	A
I-375	A
I-376	B
I-377	B
I-378	A
I-379	A
I-380	A
I-381	A
I-382	B
I-383	B
I-384	A
I-385	A
I-386	A
I-387	C
I-388	B
I-389	A

I-390	A
I-391	A
I-392	A
I-393	A
I-394	B
I-395	A
I-396	A
I-397	A
I-398	B
I-399	A
I-400	B
I-401	A
I-402	B
I-403	B
I-404	B
I-405	B
I-406	A
I-407	A
I-408	A
I-409	A
I-410	A
I-411	A
I-412	B
I-413	A
I-414	B
I-415	A
I-416	D
I-417	A
I-418	C
I-419	C
I-420	B
I-421	B
I-422	C
I-423	A

I-424	A
I-425	A
I-426	A
I-427	B
I-428	A
I-429	A
I-430	B
I-431	D
I-432	A
I-433	A
I-434	A
I-435	A
I-436	B
I-437	B
I-438	A
I-439	B
I-440	B
I-441	B
I-442	B
I-443	B
I-444	A
I-445	B
I-446	B
I-447	A
I-448	A
I-449	B
I-450	B
I-451	A
I-452	A
I-453	B
I-454	A
I-455	C
I-456	C
I-457	C

I-458	B
I-459	A
I-460	A
I-461	A
I-462	A
I-463	B
I-464	B
I-465	B
I-466	B
I-467	B
I-468	B
I-469	C
I-470	A
I-471	B
I-472	B
I-473	B
I-474	A
I-475	A
I-476	A
I-477	B
I-478	B
I-479	C
I-480	B
I-481	B
I-482	B
I-483	A
I-484	A
I-485	B
I-486	B
I-487	A
I-488	A
I-489	A
I-490	A
I-491	C

I-492	A
I-493	B
I-494	B
I-495	B
I-496	A
I-497	A
I-498	A
I-499	A
I-500	A
I-501	A
I-502	B
I-503	B
I-504	B
I-505	B
I-506	A
I-507	B
I-508	B
I-509	A
I-510	A
I-511	B
I-512	A
I-513	A
I-514	C
I-515	B
I-516	C
I-517	B
I-518	B
I-519	A
I-520	B
I-521	A
I-522	A
I-523	B
I-524	C
I-525	D

I-526	B
I-527	B
I-528	A
I-529	A
I-530	B
I-531	B
I-532	B
I-533	A
I-534	B
I-535	A
I-536	B
I-537	C
I-538	C
I-539	A
I-540	A
I-541	A
I-542	B
I-543	B
I-544	A
I-545	A
I-546	C
I-547	A
I-548	A
I-549	A
I-550	A
I-551	A
I-552	C
I-553	B
I-554	C
I-555	C
I-556	A
I-557	B
I-558	A
I-559	A

I-560	A
I-561	B
I-562	A
I-563	A
I-564	A
I-565	A
I-566	A
I-567	C
I-568	A
I-569	A
I-570	A
I-571	A
I-572	A
I-573	B
I-574	C
I-575	C
I-576	C
I-577	B
I-578	A
I-579	A
I-580	A
I-581	C
I-582	A
I-583	A
I-584	A
I-585	A
I-586	A
I-587	B
I-588	B
I-589	A
I-590	A
I-591	A
I-592	A
I-593	A

I-594	B
I-595	C
I-596	A
I-597	B
I-598	A
I-599	A
I-600	A
I-601	A
I-602	A
I-603	A
I-604	A
I-605	A
I-606	A
I-607	A
I-608	A
I-609	A
I-610	A
I-611	A
I-612	A
I-613	A
I-614	C
I-615	A
I-616	A
I-617	A
I-618	A
I-619	A
I-620	A
I-621	A
I-622	B
I-623	C
I-624	B
I-625	A
I-626	A
I-627	A

I-628	A
I-629	B
I-630	A
I-631	B
I-632	A
I-633	A
I-634	A
I-635	A
I-636	A
I-637	A
I-638	B
I-639	A
I-640	A
I-641	B
I-642	A
I-643	B
I-644	A
I-645	C
I-646	A
I-647	A
I-648	B
I-649	A
I-650	C
I-651	D
I-652	A
I-653	A
I-654	A
I-655	B
I-656	A
I-657	A
I-658	A
I-659	A
I-660	A
I-661	A

I-662	A
I-663	A
I-664	A
I-665	A
I-666	A
I-667	A
I-668	A
I-669	A
I-670	A
I-671	A
I-672	A
I-673	A
I-674	B
I-675	A
I-676	A
I-677	A
I-678	B
I-679	A
I-680	A
I-681	A
I-682	B
I-683	A
I-684	B
I-685	A
I-686	B
I-687	B
I-688	A
I-689	B
I-690	C
I-691	C
I-692	A
I-693	A
I-694	A
I-695	A

I-696	A
I-697	A
I-698	A
I-699	A
I-700	B
I-701	B
I-702	B
I-703	A
I-704	B
I-705	A
I-706	A
I-707	A
I-708	A
I-709	A
I-710	A
I-711	A
I-712	A
I-713	A
I-714	A
I-715	A
I-716	A
I-717	A
I-718	A
I-719	A
I-720	C
I-721	A
I-722	A
I-723	B
I-724	A
I-725	A
I-726	A
I-727	A
I-728	A
I-729	A

I-730	A
I-731	B
I-732	A
I-733	A
I-734	B
I-735	A
I-736	A
I-737	A
I-738	B
I-739	B
I-740	A
I-741	A
I-742	A
I-743	A
I-744	A
I-745	A
I-746	B
I-747	A
I-748	A
I-749	A
I-750	A
I-751	A
I-752	B
I-753	B
I-754	A
I-755	A
I-756	A
I-757	A
I-758	B
I-759	A
I-760	A
I-761	B
I-762	A
I-763	A

I-764	A
I-765	A
I-766	A
I-767	A
I-768	A
I-769	A
I-770	A
I-771	B
I-772	A
I-773	A
I-774	C
I-775	A
I-776	A
I-777	A
I-778	A
I-779	B
I-780	A
I-781	A
I-782	A
I-783	A
I-784	D
I-785	A
I-786	A
I-787	D
I-788	A
I-789	A
I-790	A
I-791	B
I-792	A
I-793	A
I-794	A
I-795	A
I-796	A
I-797	A

I-798	A
I-799	B
I-800	B
I-801	B
I-802	A
I-803	A
I-804	B
I-805	A
I-806	B
I-807	B
I-808	A
I-809	B
I-810	A
I-811	A
I-812	C
I-813	B
I-814	A
I-815	A
I-816	A
I-817	A
I-818	B
I-819	A
I-820	A
I-821	A
I-822	A
I-823	B
I-824	B
I-825	A
I-826	A
I-827	A
I-828	A
I-829	A
I-830	A
I-831	A

I-832	C
I-833	D
I-834	A
I-835	A
I-836	B
I-837	A
I-838	A
I-839	A
I-840	A
I-841	C
I-842	A
I-843	A
I-844	A
I-845	A
I-846	A
I-847	A
I-848	A
I-849	A
I-850	C
I-851	A
I-852	A
I-853	A
I-854	A
I-855	C
I-856	B
I-857	A
I-858	A
I-859	A
I-860	A
I-861	A
I-862	B
I-863	A
I-864	A
I-865	A

I-866	A
I-867	A
I-868	A
I-869	A
I-870	A
I-871	B
I-872	A
I-873	C
I-874	C
I-875	A
I-876	C
I-877	A
I-878	A
I-879	C
I-880	A
I-881	B
I-882	A
I-883	A
I-884	A
I-885	A
I-886	A
I-887	A
I-888	A
I-889	C
I-890	A
I-891	A
I-892	A
I-893	C
I-894	A
I-895	A
I-896	A
I-897	B
I-898	A
I-899	A

I-900	A
I-901	B
I-902	A
I-903	B
I-904	A
I-905	A
I-906	A
I-907	B
I-908	A
I-909	A
I-910	A
I-911	C
I-912	B
I-913	B
I-914	A
I-915	C
I-916	A
I-917	A
I-918	A
I-919	A
I-920	A
I-921	B
I-922	A
I-923	B
I-924	A
I-925	C
I-926	A
I-927	B
I-928	B
I-929	A
I-930	A
I-931	A
I-932	B
I-933	A

I-934	A
I-935	A
I-936	B
I-937	C
I-938	B
I-939	A
I-940	A
I-941	A
I-942	A
I-943	A
I-944	A
I-945	A
I-946	A
I-947	A
I-948	A
I-949	C
I-950	B
I-951	A
I-952	A
I-953	B
I-954	A
I-955	A
I-956	A
I-957	A
I-958	A
I-959	A
I-960	A
I-961	A
I-962	A
I-963	A
I-964	C
I-965	A
I-966	B
I-967	A

I-968	A
I-969	A
I-970	A
I-971	A
I-972	B
I-973	A
I-974	B
I-975	A
I-976	B
I-977	A
I-978	B
I-979	B
I-980	A
I-981	A
I-982	B
I-983	A
I-984	A
I-985	B
I-986	A
I-987	A
I-988	A
I-989	D
I-990	C
I-991	C
I-992	A
I-993	A
I-994	A
I-995	A
I-996	A
I-997	A
I-998	A
I-999	A
I-1000	A
I-1001	C

I-1002	A
I-1003	B
I-1004	A
I-1005	B
I-1006	A
I-1007	B
I-1008	A
I-1009	B
I-1010	A
I-1011	B
I-1012	B
I-1013	A
I-1014	A
I-1015	C
I-1016	C
I-1017	A
I-1018	C
I-1019	B
I-1020	B
I-1021	A
I-1022	A
I-1023	A
I-1024	A
I-1025	A
I-1026	A
I-1027	A
I-1028	B
I-1029	A
I-1030	A
I-1031	A
I-1032	B
I-1033	A
I-1034	A
I-1035	A

I-1036	B
I-1037	B
I-1038	A
I-1039	A
I-1040	B
I-1041	B
I-1042	A
I-1043	B
I-1044	B
I-1045	B
I-1046	A
I-1047	B
I-1048	A
I-1049	A
I-1050	A
I-1051	A
I-1052	A
I-1053	A
I-1054	A
I-1055	B
I-1056	B
I-1057	A
I-1058	B
I-1059	A
I-1060	A
I-1061	A
I-1062	A
I-1063	A
I-1064	A
I-1065	A
I-1066	A
I-1067	A
I-1068	A
I-1069	B

I-1070	A
I-1071	C
I-1072	A
I-1073	A
I-1074	A
I-1075	A
I-1076	A
I-1077	B
I-1078	A
I-1079	B
I-1080	A
I-1081	B
I-1082	A
I-1083	C
I-1084	A
I-1085	A
I-1086	A
I-1087	A
I-1088	A
I-1089	A
I-1090	A
I-1091	A
I-1092	B
I-1093	A
I-1094	A
I-1095	A
I-1096	A
I-1097	A
I-1098	A
I-1099	A
I-1100	B
I-1101	A
I-1102	A
I-1103	C

I-1104	A
I-1105	A
I-1106	C
I-1107	A
I-1108	A
I-1109	A
I-1110	A
I-1111	A
I-1112	B
I-1113	A
I-1114	B
I-1115	C
I-1116	D
I-1117	A
I-1118	B
I-1119	A
I-1120	B
I-1121	A
I-1122	B
I-1123	A
I-1124	A
I-1125	D
I-1126	A
I-1127	D
I-1128	C
I-1129	C
I-1130	A
I-1131	A
I-1132	A
I-1133	C
I-1183	B
I-1184	A
I-1185	C
I-1186	A

I-1187	A
I-1188	C
I-1189	A
I-1190	A
I-1191	A
I-1192	A
I-1193	A
I-1194	A
I-1195	C
I-1196	B
I-1197	A
I-1198	A
I-1199	B
I-1200	B
I-1201	B
I-1202	C
I-1203	A
I-1204	A
I-1205	A
I-1206	C
I-1207	A
I-1208	C
I-1209	A
I-1210	B
I-1211	A
I-1212	D
I-1213	A
I-1214	A
I-1215	A
I-1216	B
I-1217	A
I-1218	C
I-1219	A
I-1220	B

I-1221	B
I-1222	A
I-1223	B
I-1224	C
I-1225	A
I-1226	C
I-1227	A
I-1228	C
I-1229	A
I-1230	B
I-1231	A
I-1232	B
I-1233	C
I-1234	B
I-1235	A
I-1236	A
I-1237	D
I-1238	A
I-1239	A
I-1240	A
I-1241	A
I-1242	A
I-1243	C
I-1244	A
I-1245	B
I-1246	B
I-1247	A
I-1248	A
I-1249	A
I-1250	B
I-1251	C
I-1252	A
I-1253	D
I-1254	B

I-1255	B
I-1256	A
I-1257	A
I-1258	D
I-1259	D
I-1260	B
I-1261	B
I-1262	C
I-1263	A
I-1264	C
I-1265	C
I-1266	A
I-1267	A
I-1268	D
I-1269	B
I-1270	C
I-1271	A
I-1272	C
I-1273	D
I-1274	A
I-1275	A
I-1276	B
I-1277	A
I-1278	B
I-1279	A
I-1280	A
I-1281	B
I-1282	C
I-1283	C
I-1284	B
I-1285	A
I-1286	A
I-1287	A
I-1288	A

I-1289	C
I-1290	D
I-1291	C
I-1292	A
I-1293	A
I-1294	A
I-1295	A
I-1296	A
I-1297	B
I-1298	D
I-1299	A
I-1300	C
I-1301	B
I-1302	A
I-1303	C
I-1304	B
I-1305	B
I-1306	C
I-1307	A
I-1308	D
I-1309	A
I-1310	A
I-1311	A
I-1312	D
I-1313	D
I-1314	A
I-1315	A
I-1316	C
I-1317	A
I-1318	A
I-1319	C
I-1320	C
I-1321	A
I-1322	A

I-1323	C
I-1324	A
I-1325	A
I-1326	A
I-1327	A
I-1328	B
I-1329	D
I-1330	A
I-1331	C
I-1332	C
I-1333	C
I-1334	A
I-1335	A
I-1336	C
I-1337	A
I-1338	B
I-1339	B
I-1340	C
I-1341	D
I-1342	A
I-1343	A
I-1344	B
I-1345	A
I-1346	A
I-1347	C
I-1348	A
I-1349	C
I-1350	A
I-1351	A
I-1352	A
I-1353	C
I-1354	B
I-1355	C
I-1356	A

I-1357	D
I-1358	A
I-1359	A
I-1360	A
I-1361	B
I-1362	B
I-1363	B
I-1364	B
I-1365	A
I-1366	C
I-1367	A
I-1368	A
I-1369	A
I-1370	C
I-1371	A
I-1372	B
I-1373	A
I-1374	B
I-1375	C
I-1376	D
I-1377	A
I-1378	C
I-1379	C
I-1380	A
I-1381	B
I-1382	A
I-1383	C
I-1384	B
I-1385	B
I-1386	C
I-1387	C
I-1388	B
I-1389	B
I-1390	C

I-1391	A
I-1392	B
I-1393	A
I-1394	A
I-1395	B
I-1396	B
I-1397	B
I-1398	C
I-1399	C
I-1400	A
I-1401	A
I-1402	C
I-1403	B
I-1404	A
I-1405	C
I-1406	D
I-1407	A
I-1408	B
I-1409	B
I-1410	A
I-1411	C
I-1412	B
I-1413	C
I-1414	D
I-1415	B

【0337】 實例**4. Tyk2**及**JAK2**放射性激酶分析

【0338】 在反應緩衝液(20 mM Hepes pH 7.5、10 mM $MgCl_2$、1 mM EGTA、0.02% Brij35、0.02 mg/mL BSA、0.1 mM Na_3PO_4、2 mM DTT、1% DMSO)中製備肽受質[KKSRGDYMTMQIG] (20 μM)。添加TYK2 (Invitrogen)激酶，隨後添加含化合物之DMSO。添加10 μM 33PATP以起始ATP之反應。將激酶反應物在室溫下培育120分鐘且將反應

物點樣於P81離子交換紙(Whatman # 3698-915)上，且接著在0.75%磷酸中充分洗滌，隨後讀取放射性計數。對於JAK2 (Invitrogen)激酶分析，在進行與TYK2相同之反應中使用0.2 mg/ml肽受質聚[Glu:Tyr] (4:1)。

【0339】 Tyk2及JAK2放射性激酶分析量測在Tyk2激酶結構域(JH1)處之抑制百分比及在JAK2激酶結構域(JH1)處之抑制百分比。該分析之結果表示為在10 μM下之抑制百分比。

【0340】 Tyk2及JAK2放射性激酶分析之結果呈現於**表3**中。表示為「A」之化合物在10 μM下之抑制百分比小於50；表示為「B」之化合物在10 μM下之抑制百分比在50與70之間；表示為「C」之化合物在10 μM下之抑制百分比在70與90之間；且表示為「D」之化合物在10 μM下之抑制百分比大於90。

【0341】 **表3. Tyk2及JAK2放射性激酶分析**

化合物	**在10μM下之Tyk2 JH1抑制%**	**在10μM下之JAK2 JH1抑制%**
I-1	**A**	**A**
I-2	**A**	**A**
I-3	**A**	**A**
I-4	**A**	**A**
I-5	**A**	**A**
I-6	**A**	**A**
I-7	**A**	**A**
I-8	**A**	**A**
I-9	**A**	**A**
I-10	**A**	**A**
I-11	**A**	**A**
I-12	**A**	**A**
I-15	**A**	**A**
I-16	**D**	**C**
I-17	**C**	**A**

I-18	**A**	**A**
I-19	**A**	**A**
I-20	**A**	**A**
I-21	**A**	**C**
I-22	**A**	**C**
I-23	**A**	**C**
I-24	**A**	**A**
I-25	**A**	**A**
I-26	**A**	**A**
I-27	**A**	**A**
I-28	**A**	**A**
I-29	**A**	**A**
I-30	**A**	**A**
I-31	**A**	**A**
I-32	**A**	**A**
I-33	**A**	**A**
I-34	**A**	**A**
I-35	**A**	**A**
I-36	**A**	**A**
I-37	**A**	**A**
I-38	**A**	**A**
I-39	**A**	**A**
I-40	**A**	**A**
I-41	**A**	**A**
I-42	**A**	**A**
I-43	**A**	**A**
I-44	**A**	**A**
I-45	**A**	**A**
I-46	**A**	**A**
I-47	**A**	**A**
I-48	**A**	**A**
I-49	**A**	**A**
I-50	**A**	**A**
I-51	**A**	**A**

I-52	**A**	**A**
I-53	**A**	**A**
I-54	**A**	**A**
I-55	**A**	**A**
I-56	**A**	**A**
I-57	**A**	**A**
I-58	**A**	**B**
I-59	**A**	**A**
I-60	**A**	**A**
I-61	**A**	**A**
I-62	**A**	**A**
I-63	**A**	**A**
I-64	**A**	**A**
I-65	**A**	**A**
I-66	**A**	**B**
I-67	**A**	**A**
I-68	**A**	**A**
I-69	**A**	**A**
I-70	**A**	**A**
I-71	**A**	**A**
I-72	**A**	**A**
I-73	**A**	**A**
I-74	**A**	**A**
I-75	**A**	**A**
I-76	**A**	**A**
I-77	**A**	**A**
I-78	**A**	**A**
I-79	**A**	**A**
I-80	**A**	**A**
I-81	**A**	**A**
I-82	**A**	**A**
I-83	**A**	**A**
I-89	**A**	**A**
I-90	**A**	**A**

I-91	**A**	**A**
I-92	**A**	**A**
I-93	**A**	**A**
I-94	**A**	**A**
I-95	**A**	**A**
I-96	**A**	**A**
I-97	**A**	**A**
I-98	**A**	**A**
I-99	**A**	**A**
I-100	**A**	**A**
I-101	**A**	**A**
I-102	**C**	**D**
I-103	**A**	**A**
I-104	**A**	**A**
I-105	**A**	**B**
I-106	**A**	**A**
I-107	**A**	**A**
I-108	**A**	**A**
I-109	**A**	**A**
I-110	**A**	**A**
I-111	**A**	**A**
I-112	**A**	**A**
I-113	**D**	**D**
I-114	**A**	**A**
I-115	**A**	**A**
I-116	**A**	**A**
I-117	**A**	**A**
I-118	**A**	**A**
I-119	**A**	**A**
I-120	**A**	**A**
I-121	**A**	**A**
I-122	**A**	**A**
I-123	**A**	**A**
I-124	**A**	**A**

I-125	**A**	**A**
I-126	**A**	**A**
I-127	**A**	**A**
I-128	**A**	**A**
I-129	**A**	**A**
I-130	**A**	**A**
I-131	**A**	**A**
I-132	**A**	**A**
I-133	**A**	**A**
I-134	**A**	**A**
I-135	**A**	**A**
I-136	**A**	**A**
I-137	**A**	**A**
I-138	**A**	**A**
I-139	**A**	**A**
I-140	**A**	**A**
I-141	**A**	**A**
I-142	**A**	**A**
I-143	**A**	**A**
I-144	**A**	**A**
I-145	**A**	**A**
I-146	**A**	**A**
I-147	**A**	**A**
I-148	**A**	**A**
I-149	**A**	**A**
I-150	**A**	**A**
I-151	**A**	**A**
I-152	**A**	**A**
I-153	**A**	**B**
I-154	**A**	**B**
I-155	**A**	**A**
I-156	**A**	**A**
I-157	**A**	**A**
I-158	**A**	**A**

I-159	**A**	**A**
I-160	**A**	**A**
I-161	**A**	**A**
I-162	**A**	**A**
I-163	**A**	**A**
I-164	**A**	**A**
I-165	**A**	**A**
I-166	**A**	**A**
I-167	**A**	**A**
I-168	**A**	**A**
I-169	**A**	**A**
I-170	**A**	**A**
I-171	**A**	**A**
I-172	**A**	**A**
I-173	**A**	**A**
I-174	**A**	**A**
I-175	**A**	**A**
I-176	**A**	**A**
I-177	**A**	**A**
I-178	**A**	**A**
I-179	**A**	**A**
I-180	**A**	**A**
I-181	**A**	**A**
I-182	**A**	**A**
I-183	**A**	**A**
I-184	**A**	**A**
I-185	**A**	**A**
I-186	**A**	**A**
I-187	**A**	**A**
I-188	**A**	**A**
I-189	**A**	**A**
I-190	**A**	**A**
I-191	**A**	**A**
I-192	**A**	**A**

I-193	**A**	**A**
I-194	**A**	**A**
I-195	**A**	**A**
I-196	**A**	**A**
I-197	**A**	**A**
I-198	**A**	**A**
I-199	**A**	**A**
I-200	**A**	**A**
I-201	**A**	**A**
I-202	**A**	**A**
I-203	**A**	**A**
I-204	**A**	**A**
I-205	**A**	**A**
I-206	**A**	**A**
I-207	**A**	**A**
I-208	**A**	**A**
I-209	**A**	**A**
I-210	**A**	**A**
I-211	**A**	**A**
I-212	**A**	**A**
I-213	**A**	**A**
I-214	**A**	**A**
I-215	**A**	**A**
I-216	**A**	**A**
I-217	**A**	**A**
I-218	**A**	**A**
I-219	**A**	**A**
I-220	**A**	**A**
I-221	**A**	**A**
I-222	**A**	**A**
I-223	**A**	**A**
I-224	**A**	**A**
I-225	**A**	**A**
I-226	**A**	**A**

I-227	**A**	**A**
I-228	**A**	**A**
I-229	**A**	**A**
I-230	**A**	**A**
I-231	**A**	**A**
I-232	**A**	**A**
I-233	**A**	**A**
I-234	**A**	**A**
I-235	**A**	**A**
I-236	**A**	**A**
I-237	**A**	**A**
I-238	**A**	**A**
I-239	**A**	**A**
I-240	**A**	**A**
I-241	**A**	**A**
I-242	**A**	**A**
I-243	**A**	**A**
I-244	**A**	**A**
I-245	**A**	**A**
I-246	**A**	**A**
I-247	**A**	**A**
I-248	**A**	**A**
I-249	**A**	**A**
I-250	**A**	**A**
I-251	**A**	**A**
I-252	**A**	**A**
I-253	**A**	**A**
I-254	**A**	**A**
I-255	**A**	**A**
I-256	**A**	**A**
I-257	**A**	**A**
I-258	**A**	**A**
I-259	**A**	**A**
I-260	**A**	**A**

I-261	**A**	**A**
I-262	**A**	**A**
I-263	**A**	**A**
I-264	**A**	**A**
I-265	**A**	**A**
I-266	**A**	**A**
I-267	**A**	**A**
I-268	**A**	**A**
I-269	**A**	**A**
I-270	**A**	**A**
I-271	**A**	**A**
I-272	**A**	**A**
I-273	**A**	**A**
I-274	**A**	**A**
I-275	**A**	**A**
I-276	**A**	**A**
I-277	**A**	**A**
I-278	**A**	**A**
I-279	**A**	**A**
I-280	**A**	**A**
I-281	**A**	**A**
I-282	**A**	**A**
I-283	**A**	**A**
I-284	**A**	**A**
I-285	**A**	**A**
I-286	**A**	**A**
I-287	**A**	**A**
I-288	**A**	**A**
I-289	**A**	**A**
I-290	**A**	**A**
I-291	**A**	**A**
I-292	**A**	**A**
I-293	**A**	**A**
I-294	**A**	**A**

I-295	**A**	**A**
I-296	**A**	**A**
I-297	**A**	**A**
I-298	**A**	**A**
I-299	**A**	**A**
I-300	**A**	**A**
I-301	**A**	**A**
I-302	**A**	**A**
I-303	**A**	**A**
I-304	**A**	**A**
I-305	**A**	**A**
I-306	**A**	**A**
I-307	**A**	**A**
I-308	**A**	**A**
I-309	**A**	**A**
I-310	**A**	**A**
I-311	**A**	**A**
I-312	**A**	**A**
I-313	**A**	**A**
I-314	**A**	**A**
I-315	**A**	**A**
I-316	**A**	**A**
I-317	**A**	**A**
I-318	**A**	**A**
I-319	**A**	**A**
I-320	**A**	**B**
I-321	**A**	**A**
I-322	**A**	**A**
I-323	**A**	**A**
I-324	**A**	**A**
I-325	**A**	**A**
I-326	**A**	**A**
I-327	**A**	**A**
I-328	**A**	**A**

I-329	**A**	**A**
I-330	**A**	**A**
I-331	**A**	**A**
I-332	**A**	**A**
I-333	**A**	**A**
I-334	**A**	**A**
I-335	**A**	**A**
I-336	**A**	**A**
I-337	**A**	**A**
I-338	**A**	**A**
I-339	**A**	**A**
I-340	**A**	**A**
I-341	**A**	**A**
I-342	**A**	**A**
I-343	**A**	**A**
I-344	**A**	**A**
I-345	**A**	**A**
I-346	**A**	**A**
I-347	**A**	**A**
I-348	**A**	**A**
I-349	**A**	**A**
I-350	**A**	**A**
I-351	**A**	**A**
I-352	**A**	**A**
I-353	**A**	**A**
I-354	**A**	**A**
I-355	**A**	**A**
I-356	**A**	**A**
I-357	**A**	**A**
I-358	**A**	**A**
I-359	**A**	**A**
I-360	**A**	**A**
I-361	**A**	**A**
I-362	**A**	**A**

I-363	**A**	**B**
I-364	**A**	**A**
I-365	**A**	**A**
I-366	**A**	**A**
I-367	**A**	**A**
I-368	**A**	**A**
I-369	**A**	**A**
I-370	**A**	**A**
I-371	**A**	**A**
I-372	**A**	**A**
I-373	**A**	**A**
I-374	**A**	**A**
I-375	**A**	**B**
I-376	**A**	**A**
I-377	**A**	**A**
I-378	**A**	**A**
I-379	**A**	**A**
I-380	**A**	**A**
I-381	**A**	**A**
I-382	**A**	**A**
I-383	**A**	**A**
I-384	**A**	**A**
I-385	**A**	**A**
I-386	**A**	**A**
I-387	**A**	**A**
I-388	**A**	**A**
I-389	**A**	**A**
I-390	**A**	**A**
I-391	**A**	**A**
I-392	**A**	**A**
I-393	**A**	**A**
I-394	**A**	**A**
I-395	**A**	**A**
I-396	**A**	**A**

I-397	**A**	**A**
I-398	**A**	**A**
I-399	**A**	**A**
I-400	**A**	**A**
I-401	**A**	**A**
I-402	**A**	**A**
I-403	**A**	**A**
I-404	**A**	**A**
I-405	**A**	**A**
I-406	**A**	**A**
I-407	**A**	**A**
I-408	**A**	**A**
I-409	**A**	**A**
I-410	**A**	**B**
I-411	**A**	**A**
I-412	**A**	**A**
I-413	**A**	**A**
I-414	**A**	**A**
I-415	**A**	**A**
I-416	**A**	**A**
I-417	**A**	**A**
I-418	**A**	**A**
I-419	**A**	**A**
I-420	**A**	**A**
I-421	**A**	**A**
I-422	**A**	**A**
I-423	**A**	**A**
I-424	**A**	**A**
I-425	**A**	**A**
I-426	**A**	**A**
I-427	**A**	**A**
I-428	**A**	**A**
I-429	**A**	**A**
I-430	**A**	**A**

I-431	**A**	**A**
I-432	**A**	**A**
I-433	**A**	**B**
I-434	**A**	**A**
I-435	**A**	**A**
I-436	**A**	**A**
I-437	**A**	**A**
I-438	**A**	**A**
I-439	**A**	**A**
I-440	**A**	**A**
I-441	**A**	**A**
I-442	**A**	**A**
I-443	**A**	**A**
I-444	**A**	**A**
I-445	**A**	**A**
I-446	**A**	**A**
I-447	**A**	**A**
I-448	**A**	**A**
I-449	**A**	**A**
I-450	**A**	**A**
I-451	**A**	**A**
I-452	**A**	**A**
I-453	**A**	**A**
I-454	**A**	**A**
I-455	**A**	**A**
I-456	**A**	**A**
I-457	**A**	**A**
I-458	**A**	**A**
I-459	**A**	**A**
I-460	**A**	**A**
I-461	**A**	**A**
I-462	**A**	**A**
I-463	**A**	**B**
I-464	**A**	**A**

I-465	**A**	**A**
I-466	**A**	**A**
I-467	**A**	**A**
I-468	**A**	**A**
I-469	**A**	**A**
I-470	**A**	**A**
I-471	**A**	**A**
I-472	**A**	**A**
I-473	**A**	**A**
I-474	**A**	**A**
I-475	**A**	**A**
I-476	**A**	**A**
I-477	**A**	**A**
I-478	**A**	**A**
I-479	**A**	**A**
I-480	**A**	**A**
I-481	**A**	**A**
I-482	**A**	**A**
I-483	**A**	**A**
I-484	**A**	**A**
I-485	**A**	**A**
I-486	**A**	**A**
I-487	**A**	**A**
I-488	**A**	**A**
I-489	**A**	**A**
I-490	**A**	**A**
I-491	**A**	**A**
I-492	**A**	**A**
I-493	**A**	**A**
I-494	**A**	**A**
I-495	**A**	**A**
I-496	**A**	**A**
I-497	**A**	**A**
I-498	**A**	**A**

I-499	**A**	**A**
I-500	**A**	**A**
I-501	**A**	**A**
I-502	**A**	**A**
I-503	**A**	**A**
I-504	**A**	**A**
I-505	**A**	**A**
I-506	**A**	**A**
I-507	**A**	**A**
I-508	**A**	**A**
I-509	**A**	**A**
I-510	**A**	**A**
I-511	**A**	**A**
I-512	**A**	**A**
I-513	**A**	**A**
I-514	**A**	**A**
I-515	**A**	**A**
I-516	**A**	**A**
I-517	**A**	**A**
I-518	**A**	**A**
I-526	**A**	**A**
I-527	**A**	**A**
I-528	**A**	**A**
I-529	**A**	**A**
I-530	**A**	**A**
I-531	**A**	**A**
I-532	**A**	**A**
I-533	**A**	**A**
I-534	**A**	**A**
I-535	**A**	**A**
I-536	**A**	**A**
I-537	**A**	**A**
I-538	**A**	**A**
I-539	**A**	**A**

I-540	**A**	**A**
I-541	**A**	**A**
I-542	**A**	**A**
I-543	**A**	**A**
I-544	**A**	**A**
I-545	**A**	**A**
I-546	**A**	**A**
I-547	**A**	**A**
I-548	**A**	**B**
I-549	**A**	**A**
I-550	**A**	**A**
I-551	**A**	**A**
I-552	**A**	**A**
I-553	**A**	**A**
I-554	**A**	**A**
I-555	**A**	**A**
I-556	**A**	**A**
I-557	**A**	**A**
I-558	**A**	**A**
I-559	**A**	**A**
I-560	**A**	**A**
I-561	**A**	**A**
I-562	**A**	**B**
I-563	**A**	**A**
I-564	**A**	**A**
I-565	**A**	**A**
I-566	**A**	**A**
I-567	**A**	**A**
I-568	**A**	**A**
I-569	**A**	**A**
I-570	**A**	**A**
I-571	**A**	**A**
I-572	**A**	**A**
I-573	**A**	**A**

I-574	**A**	**A**
I-575	**A**	**A**
I-576	**A**	**A**
I-577	**A**	**A**
I-578	**A**	**A**
I-579	**A**	**A**
I-580	**A**	**A**
I-581	**A**	**A**
I-582	**A**	**A**
I-583	**A**	**A**
I-584	**A**	**A**
I-585	**A**	**A**
I-586	**A**	**A**
I-587	**A**	**A**
I-588	**A**	**A**
I-589	**A**	**A**
I-590	**A**	**B**
I-591	**A**	**A**
I-592	**A**	**A**
I-593	**A**	**A**
I-594	**A**	**A**
I-595	**A**	**A**
I-596	**A**	**A**
I-597	**A**	**A**
I-598	**B**	**A**
I-599	**A**	**A**
I-600	**A**	**A**
I-601	**A**	**A**
I-602	**A**	**A**
I-603	**B**	**B**
I-604	**A**	**A**
I-605	**A**	**A**
I-606	**A**	**A**
I-607	**A**	**A**

I-608	**A**	**A**
I-609	**A**	**A**
I-610	**A**	**A**
I-611	**A**	**A**
I-612	**A**	**A**
I-613	**A**	**A**
I-614	**A**	**A**
I-615	**A**	**A**
I-616	**A**	**A**
I-617	**A**	**A**
I-618	**A**	**A**
I-619	**A**	**A**
I-620	**A**	**A**
I-621	**A**	**A**
I-622	**A**	**A**
I-623	**A**	**A**
I-624	**C**	**A**
I-625	**A**	**A**
I-626	**A**	**A**
I-627	**A**	**A**
I-628	**A**	**A**
I-629	**A**	**A**
I-630	**A**	**A**
I-631	**A**	**A**
I-632	**A**	**A**
I-633	**A**	**A**
I-634	**A**	**A**
I-635	**A**	**A**
I-636	**A**	**A**
I-637	**A**	**A**
I-638	**A**	**A**
I-639	**A**	**A**
I-640	**A**	**A**
I-641	**A**	**A**

I-642	**A**	**A**
I-643	**A**	**A**
I-644	**A**	**A**
I-645	**A**	**A**
I-646	**A**	**A**
I-647	**A**	**A**
I-648	**A**	**A**
I-649	**A**	**A**
I-650	**A**	**A**
I-651	**A**	**A**
I-652	**A**	**A**
I-653	**A**	**A**
I-654	**A**	**A**
I-655	**A**	**A**
I-656	**A**	**A**
I-657	**A**	**A**
I-658	**A**	**A**
I-659	**A**	**A**
I-660	**A**	**A**
I-661	**A**	**A**
I-662	**A**	**A**
I-663	**A**	**A**
I-664	**A**	**A**
I-665	**A**	**B**
I-666	**A**	**A**
I-667	**A**	**A**
I-668	**A**	**A**
I-669	**A**	**A**
I-670	**A**	**A**
I-671	**A**	**A**
I-672	**A**	**A**
I-673	**A**	**A**
I-674	**A**	**A**
I-675	**A**	**A**

I-676	**A**	**A**
I-677	**A**	**A**
I-678	**A**	**A**
I-679	**A**	**A**
I-680	**A**	**A**
I-681	**A**	**A**
I-682	**A**	**A**
I-683	**A**	**A**
I-684	**A**	**A**
I-685	**A**	**A**
I-686	**A**	**A**
I-687	**A**	**A**
I-688	**A**	**A**
I-689	**A**	**A**
I-690	**A**	**A**
I-691	**A**	**A**
I-692	**A**	**A**
I-693	**A**	**A**
I-694	**A**	**A**
I-695	**A**	**A**
I-696	**A**	**A**
I-697	**A**	**A**
I-698	**A**	**A**
I-699	**A**	**A**
I-700	**A**	**A**
I-701	**A**	**A**
I-702	**A**	**A**
I-703	**A**	**A**
I-704	**A**	**A**
I-705	**A**	**A**
I-706	**A**	**A**
I-707	**A**	**A**
I-708	**A**	**A**
I-709	**A**	**A**

I-710	**A**	**A**
I-711	**A**	**A**
I-712	**A**	**A**
I-713	**A**	**A**
I-714	**A**	**A**
I-715	**A**	**A**
I-716	**A**	**A**
I-717	**A**	**A**
I-718	**A**	**A**
I-719	**A**	**A**
I-720	**A**	**A**
I-721	**A**	**A**
I-722	**A**	**A**
I-723	**A**	**A**
I-724	**A**	**A**
I-725	**A**	**A**
I-726	**A**	**A**
I-727	**A**	**A**
I-728	**A**	**A**
I-729	**A**	**A**
I-730	**A**	**A**
I-731	**A**	**A**
I-732	**A**	**A**
I-733	**A**	**A**
I-734	**A**	**A**
I-735	**A**	**A**
I-736	**A**	**A**
I-737	**A**	**A**
I-738	**A**	**A**
I-739	**A**	**A**
I-740	**A**	**A**
I-741	**A**	**A**
I-742	**A**	**A**
I-743	**A**	**A**

I-744	**A**	**A**
I-745	**A**	**A**
I-746	**A**	**A**
I-747	**A**	**A**
I-748	**A**	**A**
I-749	**A**	**A**
I-750	**A**	**A**
I-751	**A**	**A**
I-752	**A**	**A**
I-753	**A**	**A**
I-754	**A**	**A**
I-755	**A**	**A**
I-756	**A**	**A**
I-757	**A**	**A**
I-758	**A**	**A**
I-759	**A**	**A**
I-760	**A**	**A**
I-761	**A**	**A**
I-762	**A**	**A**
I-763	**A**	**A**
I-764	**A**	**A**
I-765	**A**	**A**
I-766	**A**	**A**
I-767	**A**	**A**
I-768	**A**	**A**
I-769	**A**	**A**
I-770	**A**	**A**
I-771	**A**	**A**
I-772	**A**	**A**
I-773	**A**	**A**
I-774	**A**	**A**
I-775	**A**	**A**
I-776	**A**	**A**
I-777	**A**	**A**

I-778	**A**	**A**
I-779	**A**	**A**
I-780	**A**	**A**
I-781	**A**	**A**
I-782	**A**	**A**
I-783	**A**	**A**
I-784	**A**	**A**
I-785	**A**	**A**
I-786	**A**	**A**
I-787	**A**	**A**
I-788	**A**	**A**
I-789	**A**	**A**
I-790	**A**	**A**
I-791	**A**	**A**
I-792	**A**	**A**
I-793	**A**	**A**
I-794	**A**	**A**
I-795	**A**	**A**
I-796	**A**	**A**
I-797	**A**	**A**
I-798	**A**	**A**
I-799	**A**	**A**
I-800	**A**	**A**
I-801	**A**	**A**
I-802	**A**	**A**
I-803	**A**	**A**
I-804	**A**	**A**
I-805	**A**	**A**
I-806	**A**	**A**
I-807	**A**	**A**
I-808	**A**	**A**
I-809	**A**	**A**
I-810	**A**	**A**
I-811	**A**	**A**

I-812	**A**	**A**
I-813	**A**	**A**
I-814	**A**	**A**
I-815	**A**	**A**
I-816	**A**	**A**
I-817	**A**	**A**
I-818	**A**	**A**
I-819	**A**	**A**
I-820	**A**	**A**
I-821	**A**	**A**
I-822	**A**	**A**
I-823	**A**	**A**
I-824	**A**	**A**
I-825	**A**	**A**
I-826	**A**	**A**
I-827	**A**	**A**
I-828	**A**	**A**
I-829	**A**	**A**
I-830	**A**	**A**
I-831	**A**	**A**
I-832	**A**	**A**
I-833	**A**	**A**
I-834	**A**	**A**
I-835	**A**	**A**
I-836	**A**	**A**
I-837	**A**	**A**
I-838	**A**	**A**
I-839	**A**	**A**
I-840	**A**	**A**
I-841	**A**	**A**
I-842	**A**	**A**
I-843	**A**	**A**
I-844	**A**	**A**
I-845	**A**	**A**

I-846	**A**	**A**
I-847	**A**	**A**
I-848	**A**	**A**
I-849	**A**	**A**
I-850	**A**	**A**
I-851	**A**	**A**
I-852	**A**	**A**
I-853	**A**	**A**
I-854	**A**	**A**
I-855	**A**	**A**
I-856	**A**	**A**
I-857	**A**	**A**
I-858	**A**	**A**
I-859	**A**	**A**
I-860	**A**	**A**
I-861	**A**	**A**
I-862	**A**	**A**
I-863	**A**	**A**
I-864	**A**	**A**
I-865	**A**	**A**
I-866	**A**	**A**
I-867	**A**	**A**
I-868	**A**	**A**
I-869	**A**	**A**
I-870	**A**	**A**
I-871	**A**	**A**
I-872	**A**	**A**
I-873	**A**	**A**
I-874	**A**	**A**
I-875	**A**	**A**
I-876	**A**	**A**
I-877	**A**	**A**
I-878	**A**	**A**
I-879	**A**	**A**

I-880	**A**	**A**
I-881	**A**	**A**
I-882	**A**	**A**
I-883	**A**	**A**
I-884	**A**	**A**
I-885	**A**	**A**
I-886	**A**	**A**
I-887	**A**	**A**
I-888	**A**	**A**
I-889	**A**	**A**
I-890	**A**	**A**
I-891	**A**	**A**
I-892	**A**	**A**
I-893	**A**	**A**
I-894	**A**	**A**
I-895	**A**	**A**
I-896	**A**	**A**
I-897	**A**	**A**
I-898	**A**	**A**
I-899	**A**	**A**
I-900	**A**	**A**
I-901	**A**	**A**
I-902	**A**	**A**
I-903	**A**	**A**
I-904	**A**	**A**
I-905	**A**	**A**
I-906	**A**	**A**
I-907	**A**	**A**
I-908	**A**	**A**
I-909	**A**	**A**
I-910	**A**	**A**
I-911	**A**	**A**
I-912	**A**	**A**
I-913	**A**	**A**

I-914	**A**	**A**
I-915	**A**	**A**
I-916	**A**	**A**
I-917	**A**	**A**
I-918	**A**	**A**
I-919	**A**	**A**
I-920	**A**	**A**
I-921	**A**	**A**
I-922	**A**	**A**
I-923	**A**	**A**
I-924	**A**	**A**
I-925	**A**	**A**
I-926	**A**	**A**
I-927	**A**	**A**
I-928	**A**	**A**
I-929	**A**	**A**
I-930	**A**	**A**
I-931	**A**	**A**
I-932	**A**	**A**
I-933	**A**	**A**
I-934	**A**	**A**
I-935	**A**	**A**
I-936	**A**	**A**
I-937	**A**	**A**
I-938	**A**	**A**
I-939	**A**	**A**
I-940	**A**	**A**
I-941	**A**	**A**
I-942	**A**	**A**
I-943	**A**	**A**
I-944	**A**	**A**
I-945	**A**	**A**
I-946	**A**	**A**
I-947	**A**	**A**

I-948	**A**	**A**
I-949	**A**	**A**
I-950	**A**	**A**
I-951	**A**	**A**
I-952	**A**	**A**
I-953	**A**	**A**
I-954	**A**	**A**
I-955	**A**	**A**
I-956	**A**	**A**
I-957	**A**	**A**
I-958	**A**	**A**
I-959	**A**	**A**
I-960	**A**	**A**
I-961	**A**	**A**
I-962	**A**	**A**
I-963	**A**	**A**
I-964	**A**	**A**
I-965	**A**	**A**
I-966	**A**	**A**
I-967	**A**	**A**
I-968	**A**	**A**
I-969	**A**	**A**
I-970	**A**	**A**
I-971	**A**	**A**
I-972	**A**	**A**
I-973	**A**	**A**
I-974	**A**	**A**
I-975	**A**	**A**
I-976	**A**	**A**
I-977	**A**	**A**
I-978	**A**	**A**
I-979	**A**	**A**
I-980	**A**	**A**
I-981	**A**	**A**

I-982	**A**	**A**
I-983	**A**	**A**
I-984	**A**	**A**
I-985	**A**	**A**
I-986	**A**	**A**
I-987	**A**	**A**
I-988	**A**	**A**
I-989	**A**	**A**
I-990	**A**	**A**
I-991	**A**	**A**
I-992	**A**	**A**
I-993	**A**	**A**
I-994	**A**	**A**
I-995	**A**	**A**
I-996	**A**	**A**
I-997	**A**	**A**
I-998	**A**	**A**
I-999	**A**	**A**
I-1000	**A**	**A**
I-1001	**A**	**A**
I-1002	**A**	**A**
I-1003	**A**	**A**
I-1004	**A**	**A**
I-1005	**A**	**A**
I-1006	**A**	**A**
I-1007	**A**	**A**
I-1008	**A**	**B**
I-1009	**A**	**A**
I-1010	**A**	**A**
I-1011	**A**	**A**
I-1012	**A**	**A**
I-1013	**A**	**A**
I-1014	**A**	**A**
I-1015	**A**	**A**

I-1016	**A**	**A**
I-1017	**A**	**A**
I-1018	**A**	**A**
I-1019	**A**	**A**
I-1020	**A**	**A**
I-1021	**A**	**A**
I-1022	**A**	**A**
I-1023	**A**	**A**
I-1024	**A**	**A**
I-1025	**A**	**A**
I-1026	**A**	**A**
I-1027	**A**	**A**
I-1028	**A**	**A**
I-1029	**A**	**A**
I-1030	**A**	**A**
I-1031	**A**	**A**
I-1032	**A**	**A**
I-1033	**A**	**A**
I-1034	**A**	**A**
I-1035	**A**	**A**
I-1036	**A**	**A**
I-1037	**A**	**A**
I-1038	**A**	**A**
I-1039	**A**	**A**
I-1040	**A**	**A**
I-1041	**A**	**A**
I-1042	**A**	**A**
I-1043	**A**	**A**
I-1044	**A**	**A**
I-1045	**A**	**A**
I-1046	**A**	**A**
I-1047	**A**	**A**
I-1048	**A**	**A**
I-1049	**A**	**A**

I-1050	**A**	**A**
I-1051	**A**	**A**
I-1052	**A**	**A**
I-1053	**A**	**A**
I-1054	**A**	**A**
I-1055	**A**	**A**
I-1056	**A**	**A**
I-1057	**A**	**A**
I-1058	**A**	**A**
I-1059	**A**	**A**
I-1060	**A**	**A**
I-1061	**A**	**A**
I-1062	**A**	**A**
I-1063	**A**	**A**
I-1064	**A**	**A**
I-1065	**A**	**A**
I-1066	**A**	**A**
I-1067	**A**	**A**
I-1068	**A**	**A**
I-1069	**A**	**A**
I-1070	**A**	**A**
I-1071	**A**	**A**
I-1072	**A**	**A**
I-1073	**A**	**A**
I-1074	**A**	**A**
I-1075	**A**	**A**
I-1076	**A**	**A**
I-1077	**A**	**A**
I-1078	**A**	**A**
I-1079	**A**	**A**
I-1080	**A**	**A**
I-1081	**A**	**A**
I-1082	**A**	**A**
I-1083	**A**	**A**

I-1084	**A**	**A**
I-1085	**A**	**A**
I-1086	**A**	**A**
I-1087	**A**	**A**
I-1088	**A**	**A**
I-1089	**A**	**A**
I-1090	**A**	**A**
I-1091	**A**	**A**
I-1092	**A**	**A**
I-1093	**A**	**A**
I-1094	**A**	**A**
I-1095	**A**	**A**
I-1096	**A**	**A**
I-1097	**A**	**A**
I-1098	**A**	**A**
I-1099	**A**	**A**
I-1100	**A**	**A**
I-1101	**A**	**A**
I-1102	**A**	**A**
I-1103	**A**	**A**
I-1104	**A**	**A**
I-1105	**A**	**A**
I-1106	**A**	**A**
I-1107	**A**	**A**
I-1108	**A**	**A**
I-1109	**A**	**A**
I-1110	**A**	**A**
I-1111	**A**	**A**
I-1112	**A**	**A**
I-1113	**A**	**A**
I-1114	**A**	**A**
I-1115	**A**	**A**
I-1116	**A**	**A**
I-1117	**A**	**A**

I-1118	**A**	**A**
I-1119	**A**	**A**
I-1120	**A**	**A**
I-1121	**A**	**A**
I-1122	**A**	**A**
I-1123	**A**	**A**
I-1124	**A**	**A**
I-1125	**A**	**A**
I-1126	**A**	**A**
I-1127	**A**	**A**
I-1128	**A**	**A**
I-1129	**A**	**A**
I-1130	**A**	**A**

【0342】 **實例5. Tyk2及JAK2測徑規分析**

【0343】 測徑規機器採用晶片外遷移率變動分析，使用微流體技術偵測來自激酶分析之磷酸化肽受質。該等分析係在相當於ATP Km之ATP濃度下且在1 mM ATP下進行。化合物在DMSO中連續稀釋，接著在分析緩衝液(25 mM HEPES pH 7.5、0.01% Brij-35、0.01% Triton、0.5 mM EGTA)中進一步稀釋。首先向各孔中添加5 μl經稀釋化合物，接著向各孔中添加10 μl酶混合物，隨後添加10 μL受質混合物(10 mM $MgCl_2$中之肽及ATP)以起始反應。在28℃下培育反應物25分鐘，且接著添加25 μl停止緩衝液(100 mM HEPES、0.015% Brij-35、50 mM EDTA)，隨後使用測徑規讀取。1 nM最終濃度之JAK2及9.75 nM之TYK2係來自Carna，且所用受質分別為20μM及16 μM之ATP。JAK2分析使用肽22且TYK2使用肽30 (測徑規)，各3 μM。

【0344】 **實例6. 人類PBMC中IL-12誘導之pSTAT4**

【0345】 自白血球層分離人類PBMC，且視需要，冷凍儲存以用於

分析。將分析用細胞解凍且再懸浮於含有血清之完全培養基中，接著將細胞稀釋至1.67 E6個細胞/毫升，以使得每孔120 μl有200,000個細胞。向各孔中添加15 μl所需濃度之化合物或DMSO，且在37℃下培育1小時。在使用所製備之細胞溶解產物進行pSTAT4及總STAT4分析之前，添加15 μl刺激物(最終濃度為1.7 ng/mL IL-12)，保持30分鐘，且根據製造商方案藉由MSD試劑分析。分析中化合物之最終DMSO濃度為0.1%。

【0346】 IL-12誘導pSTAT4分析評價了對由Tyk2/JAK2(異二聚體複合物)介導之IL-12誘導STAT4磷酸化之抑制。

【0347】 人類PBMC中IL-12誘導之pSTAT4之結果呈現於**表4**中。表示為「A」之化合物的IC_{50}低於0.1 μM；表示為「B」之化合物的IC_{50}在0.1與0.5 μM之間；表示為「C」之化合物的IC_{50}在0.5與1.0 μM之間；且表示為「D」之化合物的IC_{50}大於1.0 μM。

【0348】 **表4.人類PBMC中IL-12誘導之pSTAT4分析結果。**

化合物	**IL-12-pSTAT4 IC_{50} (μM)**
I-1	A
I-2	A
I-3	A
I-4	A
I-5	A
I-6	A
I-7	A
I-8	A
I-9	B
I-14	A
I-16	A
I-17	A
I-31	B
I-35	A

I-36	A
I-47	A
I-72	B
I-94	A
I-95	A
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-110	A
I-115	A
I-117	A
I-121	B
I-122	A
I-123	A
I-124	A
I-126	A
I-127	A
I-131	A
I-132	A
I-133	A
I-135	A
I-136	A
I-137	A
I-138	A
I-139	A
I-141	A
I-143	A
I-144	A
I-145	B
I-147	A
I-151	A
I-153	A
I-154	A
I-156	A

I-158	A
I-160	A
I-161	A
I-162	A
I-163	A
I-164	A
I-165	A
I-170	A
I-175	A
I-176	A
I-177	A
I-182	A
I-190	A
I-192	A
I-193	A
I-194	A
I-198	A
I-211	B
I-215	A
I-216	A
I-217	A
I-219	A
I-220	A
I-222	A
I-223	A
I-224	A
I-225	A
I-233	A
I-234	A
I-235	A
I-236	A
I-238	A
I-240	A
I-243	A

I-244	A
I-246	A
I-250	A
I-255	A
I-258	A
I-259	A
I-261	A
I-262	A
I-263	A
I-265	A
I-266	A
I-269	A
I-272	A
I-274	A
I-275	A
I-276	A
I-277	B
I-281	B
I-282	B
I-283	A
I-284	A
I-285	A
I-288	A
I-290	A
I-292	A
I-294	A
I-295	A
I-296	A
I-303	A
I-305	A
I-309	A
I-310	A
I-311	A
I-312	A

I-314	A
I-315	A
I-317	A
I-318	A
I-319	A
I-321	A
I-323	A
I-324	A
I-326	A
I-329	A
I-330	A
I-331	A
I-332	A
I-333	A
I-334	A
I-342	A
I-343	A
I-344	A
I-345	A
I-346	A
I-347	A
I-350	A
I-351	A
I-352	A
I-354	A
I-357	A
I-359	B
I-360	A
I-362	A
I-363	A
I-365	A
I-366	A
I-368	A
I-369	A

I-370	A
I-371	B
I-372	A
I-373	A
I-374	A
I-375	A
I-377	B
I-378	A
I-379	A
I-380	A
I-381	A
I-384	A
I-385	A
I-386	A
I-390	A
I-391	A
I-392	A
I-393	A
I-395	A
I-396	A
I-397	A
I-399	A
I-401	A
I-404	D
I-405	B
I-406	B
I-407	A
I-408	B
I-409	A
I-410	A
I-411	A
I-413	A
I-415	A
I-417	B

I-423	A
I-425	A
I-426	A
I-428	A
I-429	A
I-435	B
I-438	A
I-448	A
I-474	A
I-483	A
I-499	A
I-500	A
I-510	A
I-522	A
I-539	A
I-540	A
I-541	B
I-544	A
I-545	B
I-547	B
I-551	A
I-559	A
I-560	A
I-562	A
I-563	A
I-570	A
I-578	A
I-585	A
I-586	A
I-590	A
I-591	A
I-592	A
I-603	A
I-606	B

I-607	A
I-612	A
I-621	A
I-630	A
I-635	A
I-637	A
I-639	A
I-640	A
I-658	A
I-661	A
I-665	A
I-667	A
I-670	A
I-673	A
I-676	A
I-677	A
I-680	A
I-681	A
I-693	A
I-694	A
I-706	A
I-709	A
I-710	B
I-711	A
I-712	A
I-715	A
I-716	A
I-718	A
I-722	A
I-725	A
I-740	A
I-747	B
I-748	A
I-750	A

I-751	A
I-756	B
I-759	A
I-762	A
I-770	A
I-772	A
I-773	A
I-776	B
I-782	A
I-783	A
I-789	A
I-790	A
I-798	A
I-805	A
I-811	A
I-814	A
I-815	A
I-816	A
I-817	A
I-819	A
I-820	A
I-825	A
I-827	B
I-829	A
I-834	B
I-837	A
I-840	A
I-842	A
I-843	A
I-847	B
I-849	B
I-854	A
I-857	B
I-860	A

I-861	A
I-863	A
I-864	B
I-877	A
I-883	A
I-886	A
I-887	A
I-888	A
I-890	A
I-891	A
I-892	A
I-893	D
I-895	A
I-900	A
I-902	A
I-904	A
I-908	A
I-914	A
I-916	A
I-917	A
I-918	A
I-922	A
I-926	A
I-930	A
I-943	A
I-946	A
I-951	A
I-952	B
I-959	A
I-960	A
I-961	A
I-973	A
I-975	A
I-980	A

I-984	A
I-988	A
I-992	A
I-995	A
I-1000	A
I-1002	A
I-1133	A
I-1283	A
I-1286	A
I-1293	A
I-1296	A
I-1299	A
I-1309	A
I-1312	A
I-1314	A
I-1319	A
I-1321	A
I-1323	A
I-1325	A
I-1328	A
I-1331	A
I-1333	A
I-1343	A
I-1350	A
I-1353	A
I-1354	A
I-1362	A
I-1364	A
I-1365	A
I-1366	A
I-1369	A
I-1373	A
I-1374	A
I-1377	A

I-1378	A
I-1381	A
I-1382	A
I-1385	A
I-1387	A
I-1388	A
I-1389	A
I-1395	A
I-1398	A
I-1411	A

【0349】 實例7. 人類PBMC中GM-CSF誘導之pSTAT5

【0350】 如上文程序中一般製備供分析之細胞，且在使用所製備之細胞溶解產物進行pSTAT5及總STAT5分析之前，添加15 μl GM-CSF (最終濃度5 ng/mL)，保持20分鐘，且根據製造商方案藉由MSD試劑分析。分析中化合物之最終DMSO濃度為0.1%。

【0351】 GM-CSF誘導之pSTAT5分析係一種JAK2細胞選擇性分析，其評價了對由JAK2/JAK2同二聚體複合物介導之GM-CSF誘導STAT5磷酸化之抑制。

【0352】 GM-CSF誘導pSTAT5分析之結果呈現於**表5**中。表示為「A」之化合物的IC_{50} >50 μM；表示為「B」之化合物的IC_{50}結果>12.5 μM、>20 μM、>25 μM或>30 μM；表示為「C」之化合物的IC_{50}結果>2.5 μM或>10 μM；且表示為「D」之化合物的IC_{50}結果>0.3 μM、>0.5 μM或>1.0 μM。

【0353】 表5. GM-CSF誘導之pSTAT5分析結果.

化合物	**PBMC_GMCSF_pSTAT5 IC_{50} (μM)**
I-1	A
I-2	A

I-3	B
I-4	B
I-5	A
I-6	A
I-7	B
I-8	A
I-14	A
I-16	C
I-17	C
I-31	D
I-35	D
I-36	B
I-47	D
I-72	B
I-94	A
I-95	A
I-105	B
I-106	B
I-107	C
I-110	A
I-115	B
I-117	C
I-121	B
I-122	C
I-123	A
I-124	B
I-126	A
I-127	B
I-131	B
I-132	C
I-133	B
I-135	C
I-136	C
I-137	A

I-138	A
I-139	A
I-141	A
I-143	A
I-144	A
I-145	A
I-147	A
I-151	A
I-153	B
I-154	B
I-156	B
I-158	A
I-160	B
I-161	B
I-162	C
I-163	C
I-164	A
I-165	C
I-170	A
I-175	B
I-176	A
I-177	B
I-182	C
I-190	B
I-192	B
I-193	B
I-194	B
I-198	C
I-211	A
I-215	A
I-216	B
I-217	A
I-219	B
I-220	B

I-222	C
I-223	B
I-224	A
I-225	A
I-233	A
I-234	C
I-235	C
I-236	C
I-238	A
I-240	C
I-243	C
I-244	B
I-246	C
I-250	B
I-255	A
I-258	A
I-259	B
I-261	C
I-263	C
I-269	A
I-272	B
I-274	B
I-275	A
I-276	A
I-277	A
I-281	C
I-262	C
I-283	A
I-284	B
I-285	A
I-288	C
I-290	C
I-292	C
I-294	B

I-296	A
I-303	A
I-265	B
I-266	B
I-282	C
I-309	B
I-310	C
I-295	A
I-305	B
I-317	C
I-318	C
I-319	C
I-321	C
I-311	B
I-323	C
I-312	B
I-326	A
I-314	C
I-315	B
I-324	A
I-329	C
I-330	C
I-331	B
I-332	C
I-333	B
I-334	A
I-342	B
I-343	B
I-344	B
I-345	A
I-346	C
I-347	A
I-350	A
I-352	A

I-354	C
I-357	C
I-359	B
I-360	A
I-362	A
I-363	A
I-365	A
I-366	A
I-368	B
I-369	A
I-373	A
I-374	A
I-375	A
I-377	A
I-378	B
I-379	C
I-380	B
I-381	B
I-384	D
I-385	C
I-386	A
I-390	A
I-391	A
I-392	A
I-393	B
I-395	B
I-396	A
I-397	A
I-399	B
I-401	B
I-406	B
I-407	B
I-409	B
I-410	B

I-411	A
I-413	A
I-415	A
I-417	A
I-423	A
I-425	A
I-426	A
I-428	A
I-429	A
I-435	A
I-438	A
I-448	A
I-474	B
I-483	A
I-499	A
I-500	A
I-510	A
I-522	A
I-539	A
I-540	B
I-541	A
I-544	C
I-545	C
I-547	A
I-551	C
I-559	A
I-560	C
I-562	A
I-563	A
I-570	A
I-578	A
I-585	B
I-586	A
I-590	B

I-591	B
I-592	B
I-603	C
I-606	B
I-607	A
I-612	A
I-621	A
I-630	C
I-635	A
I-637	B
I-639	B
I-640	B
I-658	A
I-661	B
I-665	C
I-667	B
I-670	A
I-673	A
I-676	C
I-677	C
I-680	B
I-681	B
I-693	A
I-694	A
I-706	A
I-709	A
I-710	A
I-711	A
I-712	B
I-715	C
I-716	C
I-718	B
I-722	B
I-725	C

I-740	C
I-747	B
I-748	C
I-750	C
I-751	B
I-756	A
I-759	A
I-762	C
I-770	C
I-772	D
I-773	B
I-776	B
I-782	A
I-783	A
I-789	B
I-790	B
I-798	A
I-805	B
I-811	A
I-814	A
I-815	B
I-816	C
I-817	C
I-819	A
I-820	B
I-825	A
I-827	A
I-829	A
I-834	A
I-837	B
I-840	A
I-842	A
I-843	C
I-847	A

I-849	A
I-854	A
I-857	A
I-860	A
I-863	A
I-864	A
I-877	A
I-878	A
I-883	B
I-886	D
I-887	A
I-888	A
I-890	B
I-891	A
I-892	B
I-895	A
I-902	A
I-904	A
I-908	A
I-914	A
I-916	A
I-917	A
I-918	A
I-922	A
I-926	C
I-930	A
I-943	A
I-946	A
I-951	A
I-952	C
I-955	B
I-957	A
I-958	A
I-959	A

I-960	A
I-961	A
I-962	A
I-963	A
I-965	A
I-969	A
I-971	A
I-973	A
I-975	A
I-980	A
I-984	A
I-988	A
I-992	A
I-993	A
I-995	A
I-996	A
I-999	A
I-1000	A
I-1002	A
I-1004	B
I-1010	A
I-1013	B
I-1014	A
I-1017	B
I-1022	B
I-1023	A
I-1025	A
I-1027	A
I-1029	C
I-1035	C
I-1038	A
I-1042	C
I-1048	C
I-1049	A

I-1050	A
I-1051	A
I-1052	A
I-1053	B
I-1057	A
I-1059	A
I-1062	A
I-1063	A
I-1066	A
I-1067	B
I-1070	B
I-1073	A
I-1074	A
I-1080	A
I-1082	A
I-1086	A
I-1088	A
I-1093	A
I-1094	A
I-1095	A
I-1096	A
I-1097	A
I-1098	A
I-1099	A
I-1101	A
I-1102	C
I-1105	A
I-1107	C
I-1117	A
I-1378	A
I-1398	A

【0354】 **實例8. 離體小鼠IL-12誘導之IFNγ研究**

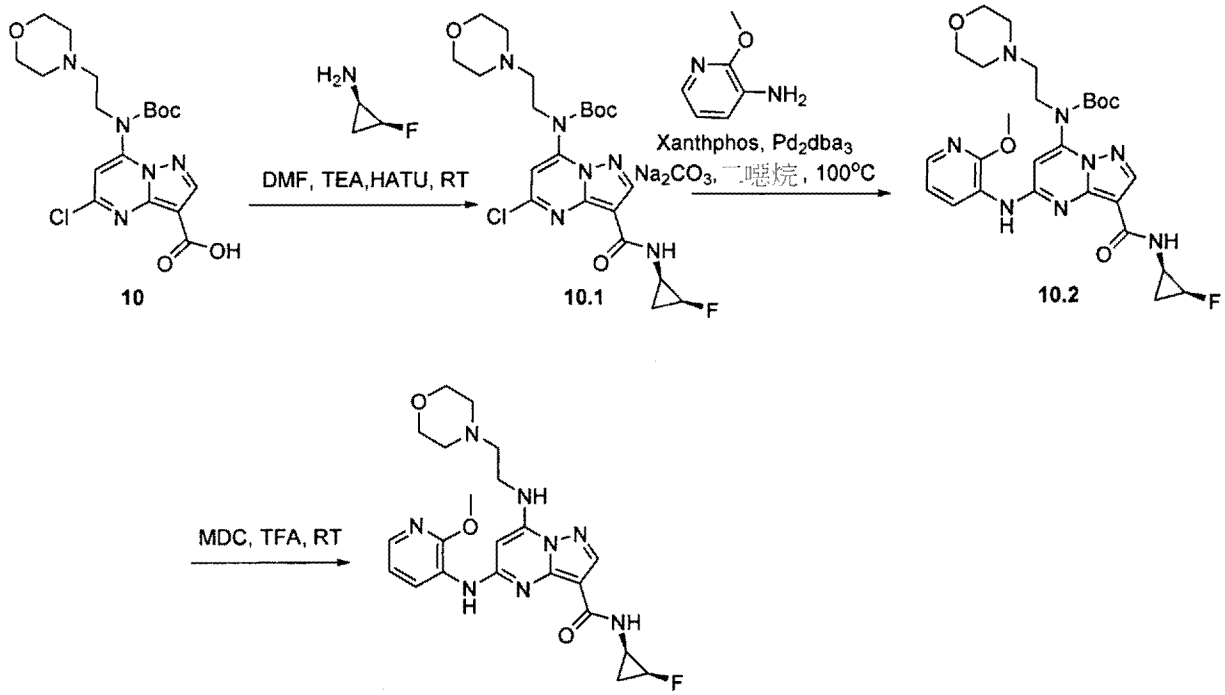
【0355】 給予C57/BL6小鼠10 mL/kg體積的單次口服劑量之媒劑或

不同劑量之化合物。在給藥後30分鐘至1小時，對動物實施安樂死且將血液經腔靜脈收集至肝素鈉血液收集管中且倒轉若干次。接著將血液塗鋪於塗佈抗CD3之盤上且在37℃下，在具有5% CO_2之含濕氣培育箱中用含2 ng/ml小鼠IL-12之RPMI培養基刺激24小時。在培育結束時，以260 g離心血液5分鐘以收集上清液。根據製造商說明(Meso Scale Discovery)，使用小鼠IFNγ MSD套組測定上清液中之IFNγ濃度。在收集血液時，收集血漿以藉由LC-MS/MS分析藥物含量。

【0356】 實例9. T-ALL細胞增殖分析

【0357】在含10%胎牛血清及青黴素(penicillin)/鏈黴素(streptomycin)之RPMI-1640培養基中培養T-ALL細胞株KOPT-K1、HPB-ALL、DND-41、PEER及CCRF-CEM。一式三份，以每孔1 × 10^4個細胞將細胞塗鋪於96孔盤中。在相同培養基中培養T-ALL細胞株DU.528、LOUCY及SUP-T13且以每孔1.5 × 10^4個細胞之密度塗盤。細胞用DMSO或不同濃度之各本發明化合物處理。藉由CellTiter-Glo發光細胞活力分析(Promega)評估暴露於藥物72小時的細胞活力。向孔中添加CellTiter-Glo試劑且培育10分鐘。隨後使用96孔盤發光讀取器量測發光。藉由使用經DMSO處理之樣品作為100%來計算細胞活力。使用GraphPad Prism軟體，藉由非線性回歸計算IC_{50}值。

實例10：N-((1R,2S)-2-氟環丙基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-((2-(N-嗎啉基)乙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺I-388.



【0358】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-387**之實驗方案合成，得到**1.** (產率：64.66%)。MS (ES): *m/z* 426.15 $[M+H]^+$。

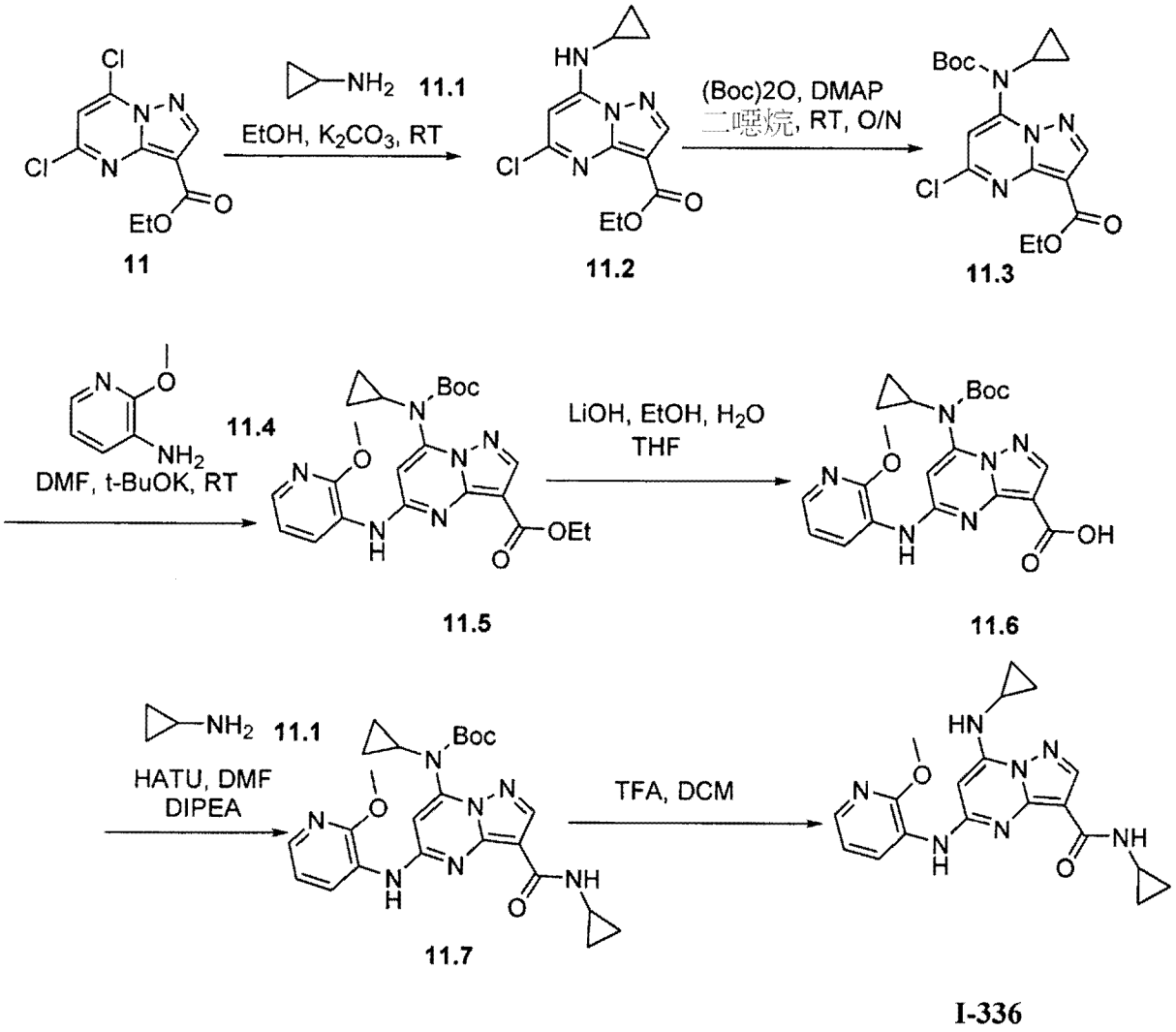
【0359】 合成化合物**1.1.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.1.** (0.200g，39.19%)，MS (ES): 483.19 $[M+H]^+$。

【0360】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.2.** (0.058g，24.54%), MS (ES): 571.27 [M+H]+。

【0361】 合成化合物**I-388**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-388** (0.036g，75.28%)，MS (ES): *m/z* 471.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.38%，HPLC純度：98.69%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.89-7.88 (d, *J*=3.6Hz 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.05(s, 1H), 4.87-4.71 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.59 (s, 4H) 3.34 (s, 2H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz ,1H), 2.63-2.59 (t, *J*=13.2Hz, 2H), 2.47 (s, 4H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.76(bs, 1H)。

實例11：N-環丙基-7-(環丙基胺基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)吡唑并

[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺I-336.



【0362】 合成化合物**11.** 化合物係使用核心A合成之通用程序合成，得到**11**。

【0363】 合成化合物**11.2.** 向**1** (5g，19.23mmol，1.0eq)及**11.1** (1.21g，21.15mmol，1.1eq)於乙醇(50mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.92g，21.15mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在13%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (4g，74.12%)。MS (ES): *m/z* 281.71 $[M+H]^+$。

【0364】 合成化合物**11.3.** 向**11.2** (4g，14.25mmol，1.0 eq)於二噁烷(30mL)中之冷溶液中添加二碳酸二第三丁酯(4.66g，21.37mmol，1.5eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.173g，1.42mmol，0.1eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在11%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.3** (4.2g，77.44%)。MS(ES): *m/z* 381.83 $[M+H]^+$。

【0365】 合成化合物**11.5.** 在0℃下，向**11.3** (0.800g，2.10mmol，1.0eq)及**11.4** (0.290g，2.31mmol，1.1eq)於二甲基甲醯胺(8mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(5.2mL，5.26mmol，2.5eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在18%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.5.** (0.500g，50.80%)。MS (ES): *m/z* 469.51 $[M+H]^+$。

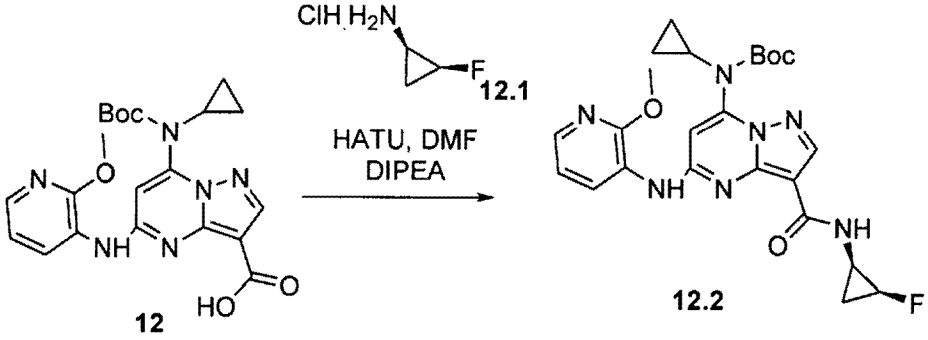
【0366】 合成化合物**11.6.** 向**11.5** (0.500g，1.07mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(20mL，2:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.449g，10.7 mmol，10eq)。在80℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下，向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**11.6** (0.400g，85.10%)。MS(ES): *m/z* 441.46 $[M+H]^+$。

【0367】 合成化合物**11.7.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**11.7.**

(0.060g，55.11%)。MS (ES): *m/z* 480.44 $[M+H]^+$。

【0368】 合成化合物**I-336.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-336** (0.025g，52.66%)。MS (ES): *m/z* 380.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.13%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.949-7.941 (d, *J*= 3.2Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.56 (bs, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.84-00.82 (m, 2H), 0.72-0.69 (m, 4H), 0.34-0.36 (m, 2H)。

實例12：7-(環丙基胺基)-N-((1R,2S)-2-氟環丙基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺I-337.



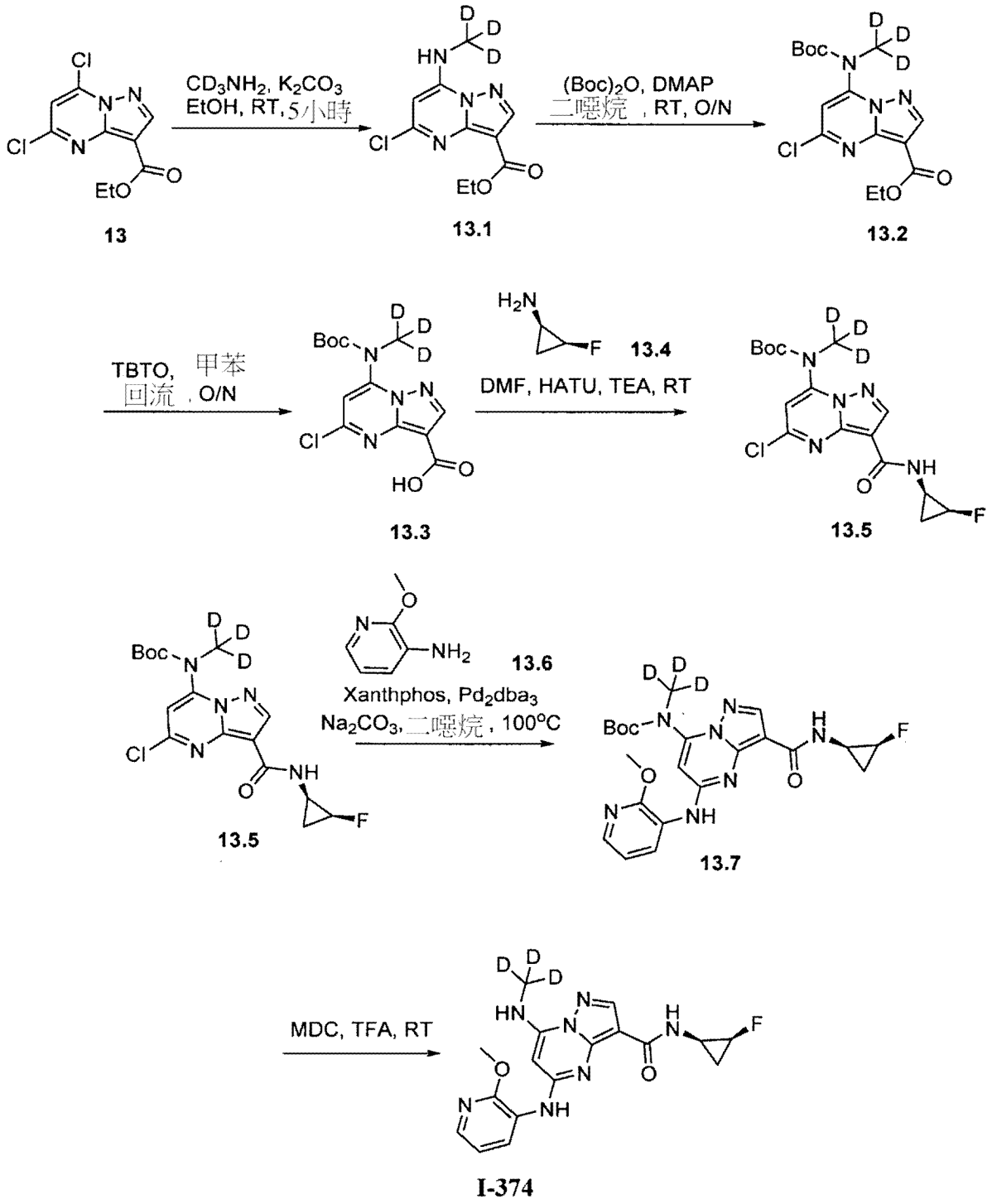
【0369】 合成化合物**12.** 化合物係根據**I-336**之實驗方案合成。

【0370】 合成化合物**12.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.2** (0.070g，61.97%)，MS (ES): *m/z* 498.53 $[M+H]^+$。

【0371】 合成化合物**I-337**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-**

337 (0.050g，89.42%)，MS (ES): *m/z* 398.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.62%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.07 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.01-6.99 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.87-4.69 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.60 (bs, 1H), 1.26-1.10 (m, 2H), 0.86-0.82 (m, 2H), 0.79-0.68 (m, 2H)。

實例13：N-((1R,2S)-2-氟環丙基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-((甲基-d3)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺I-374.



【0372】 合成化合物**13.** 化合物係根據核心合成之實驗程序[0002]合成(產率：69.85%)。MS(ES): *m/z* 261 $[M+H]^+$。

【0373】 合成化合物**13.1.** 向**13** (1.5g，5.76mmol，1.0eq)於乙醇(20mL)中之溶液中添加甲基-D3-胺(0.215g，6.33mmol，1.1eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(0.873g，

6.33mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應混合物5小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由20%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**13.1.** (1.5g，產率：100%)。MS (ES): *m/z* 258.08 $[M+H]^+$。

【0374】 合成化合物**13.2.** 向**13.1** (1.5g，5.82mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(15mL)中之溶液中添加N,N-二甲基胺基吡啶(0.071g，0.58mmol，0.1eq)，隨後添加二碳酸二第三丁酯(2.53g，11.64mmol，2.0eq)並在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**13.2.** (1.2g，57.62%)。MS(ES): *m/z* 358.13 $[M+H]^+$。

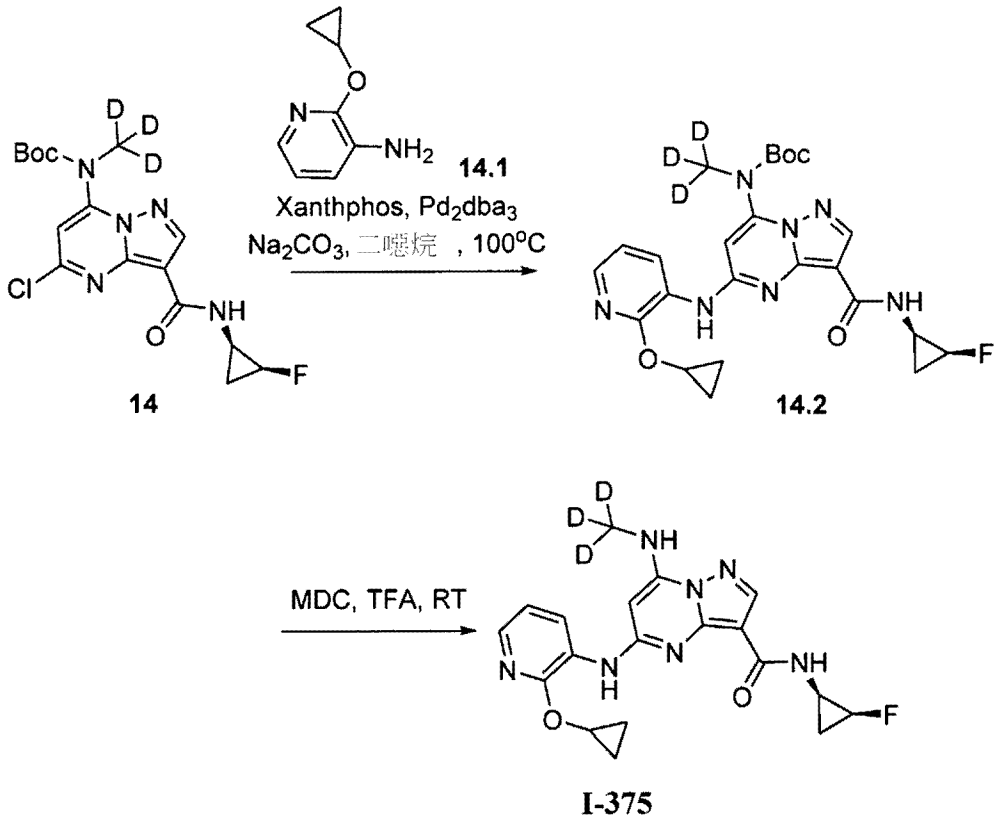
【0375】 合成化合物**13.3.** 向**13.2.** (1.2g，3.35mmol，1.0eq)於甲苯(20mL)中之懸浮液中添加氧化三丁基錫(3.99g，6.7mmol，2.0)並在120℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其溶解於飽和碳酸氫鈉溶液中並用己烷洗滌。分離水層並用1N鹽酸酸化至約pH 5-6且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到固體，用己烷濕磨，得到純**13.3.** (1g，90.42%)。MS(ES): *m/z* 330.10 $[M+H]^+$。

【0376】 合成化合物**13.5.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**13.5.** (0.480g，40.92%)，MS (ES): 387.14 $[M+H]^+$。

【0377】 合成化合物**13.7.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**13.7.** (0.065g，52.99%)，MS (ES): 475.23 $[M+H]^+$。

【0378】 合成化合物**I-374**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-374** (0.028g，54.60%)，MS (ES): *m/z* 375.30 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.13%，HPLC純度：98.12%，對掌性HPLC：98.42%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.24-8.20 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.83-7.82 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.87-4.72 (m, 1H), 2.90 (bs, 1H), 1.24-1.13 (m, 2H), 1.05-1.04 (m, 2H), 0.76-0.70 (m, 1H)。

實例14：5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-((1R,2S)-2-氟環丙基)-7-((甲基-d3)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺I-375.



【0379】 合成化合物**14.** 化合物係根據**I-374**之實驗方案合成，得到**14.** (產率：40.92%)，MS (ES): *m/z* 387.14 $[M+H]^+$。

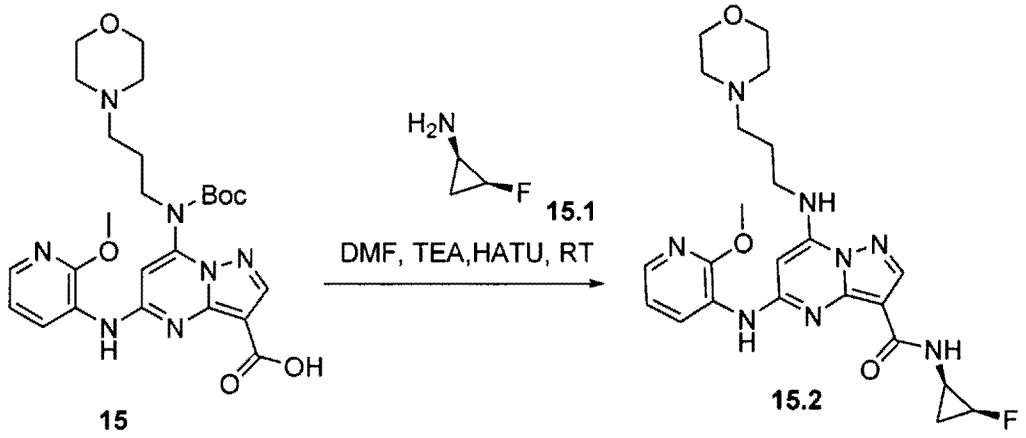
【0380】 合成化合物**14.1.** 化合物係根據**I-366**之實驗方案合成，得

到**14.1.** (產率：79.98%)，MS (ES): *m/z* 151.18 $[M+H]^+$。

【0381】 合成化合物**14.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**14.2.** (0.070g，54.10%)，MS (ES): 501.24 $[M+H]^+$。

【0382】 合成化合物**I-375**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-375** (0.035g，62.50%)，MS (ES): *m/z* 401.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.08%，HPLC純度：97.25%，對掌性HPLC：99.31%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.69 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.92 (bs, 2H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 2.90 (bs, 1H), 1.19-1.12 (m, 1H), 1.24 (bs, 2H), 0.76-0.75 (m, 5H)。

實例15：N-((1R,2S)-2-氟環丙基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-((3-(N-嗎啉基)丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺I-377.

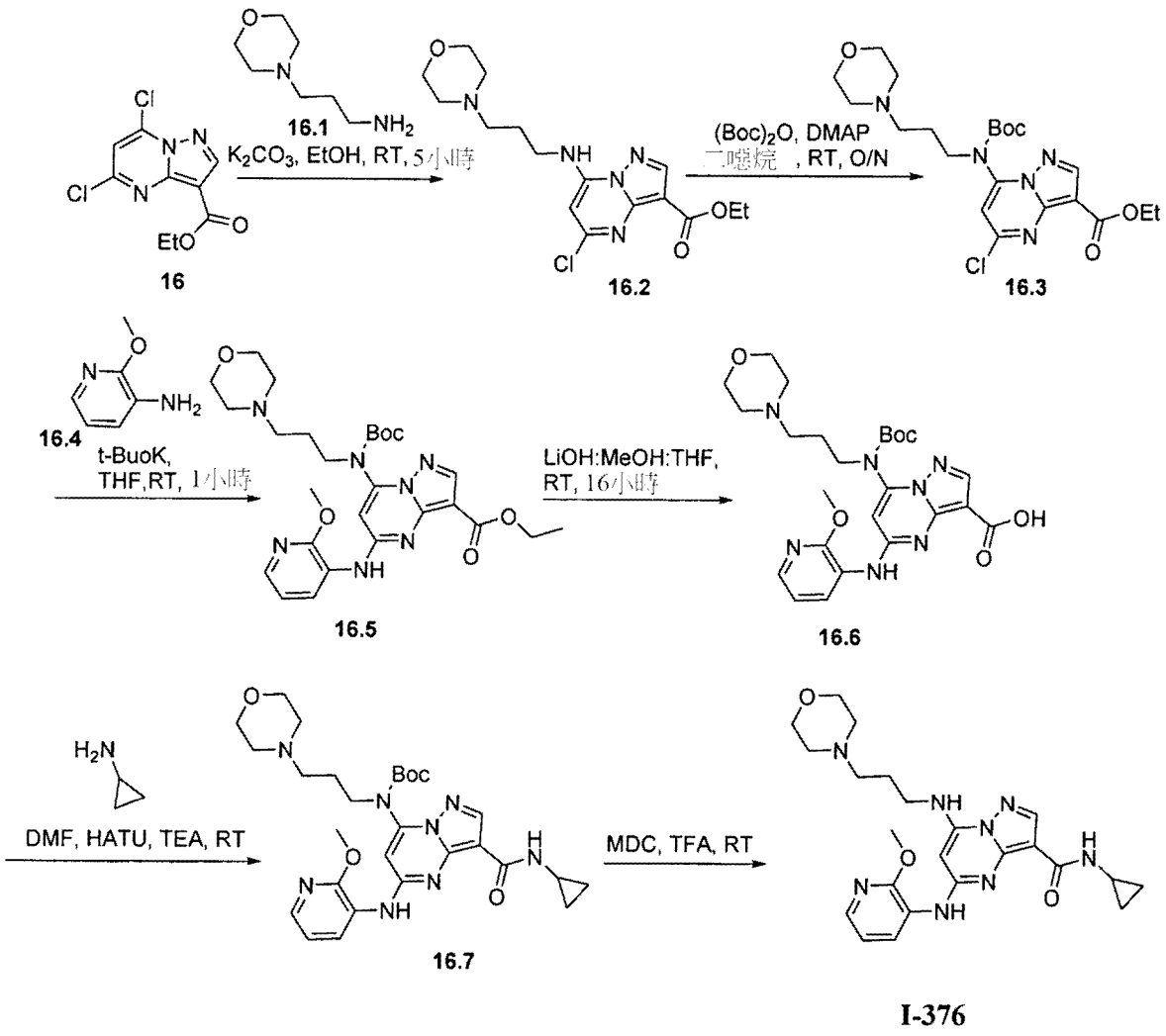


【0383】 合成化合物**15.** 化合物係根據**I-376**之實驗方案合成，得到**1.** (產率：78.4%)，MS (ES): *m/z* 588.44 $[M+H]^+$。

【0384】 合成化合物**15.2.** 向**1** (0.150g，0.284mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中之溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(0.216g，0.569mmol，2.0eq)並在室溫下攪拌15分鐘。向其中添加二異丙基乙胺(0.3mL，1.42mmol，5.0eq)，隨後添加**1** (0.140g，0.569mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%二氯甲烷/甲醇中溶離，得到**1.2.** (0.130g，93.2%)。MS(ES): *m/z* 485.1 $[M+H]^+$。

【0385】 合成化合物**I-377**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-377** (0.050g，55.56%)，MS (ES): *m/z* 485.26 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.78%，HPLC純度：96.31%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.24-8.23 (m, 3H), 7.90-7.89 (d, *J*=3.6Hz ,1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.92-2.90 (t, *J*=9.6Hz, 1H) 2.42-2.39 (d, *J*=12.8Hz, 6H), 1.86-1.83 (t, *J*=13.2Hz, 2H), 1.21-1.08 (m, 2H), 0.87 (s, 1H), 0.78 (s, 1H)。

實例16：N-環丙基-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-((3-(N-嗎啉基)丙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺I-376.



【0386】 合成化合物**16.**：化合物係使用核心合成之通用程序[0002]合成，得到**16.** (35g，69.85%)。MS(ES): *m/z* 261 $[M+H]^+$。

【0387】 合成化合物**16.2.** 向**16** (2.2g，8.46mmol，1.0 eq)於乙醇(25mL)中之溶液中添加**16.2** (1.3g，9.30mmol，1.1eq)並在室溫下攪拌5小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**16.2** (1.5g，48.21%)。MS(ES): *m/z* 368.83 $[M+H]^+$。

【0388】 合成化合物**16.3.** 向**16.2** (1.5g，4.08mmol，1.0eq)於1,4-

二噁烷(15mL)中之溶液中添加N,N-二甲基胺基吡啶(49mg，40.8mmol，0.1eq)，隨後添加二碳酸二第三丁酯(1.7g，8.15mmol，2.0eq)並在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**16.3** (1.5g，78.61%)。MS(ES): *m/z* 468.9 $[M+H]^+$。

【0389】 合成化合物**16.5.** 向**16.3** (2g，4.21mmol，1.0eq)及**1.4** (0.7g，5.55mmol，1.3eq)於四氫呋喃(40mL)中之懸浮液中添加第三丁醇鉀(8.5mL，8.52mmol，2.0) 並在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，用水稀釋反應混合物，用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到固體。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在50%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**16.5** (2g，84.42%) ，MS(ES): *m/z* 556.28 $[M+H]^+$。

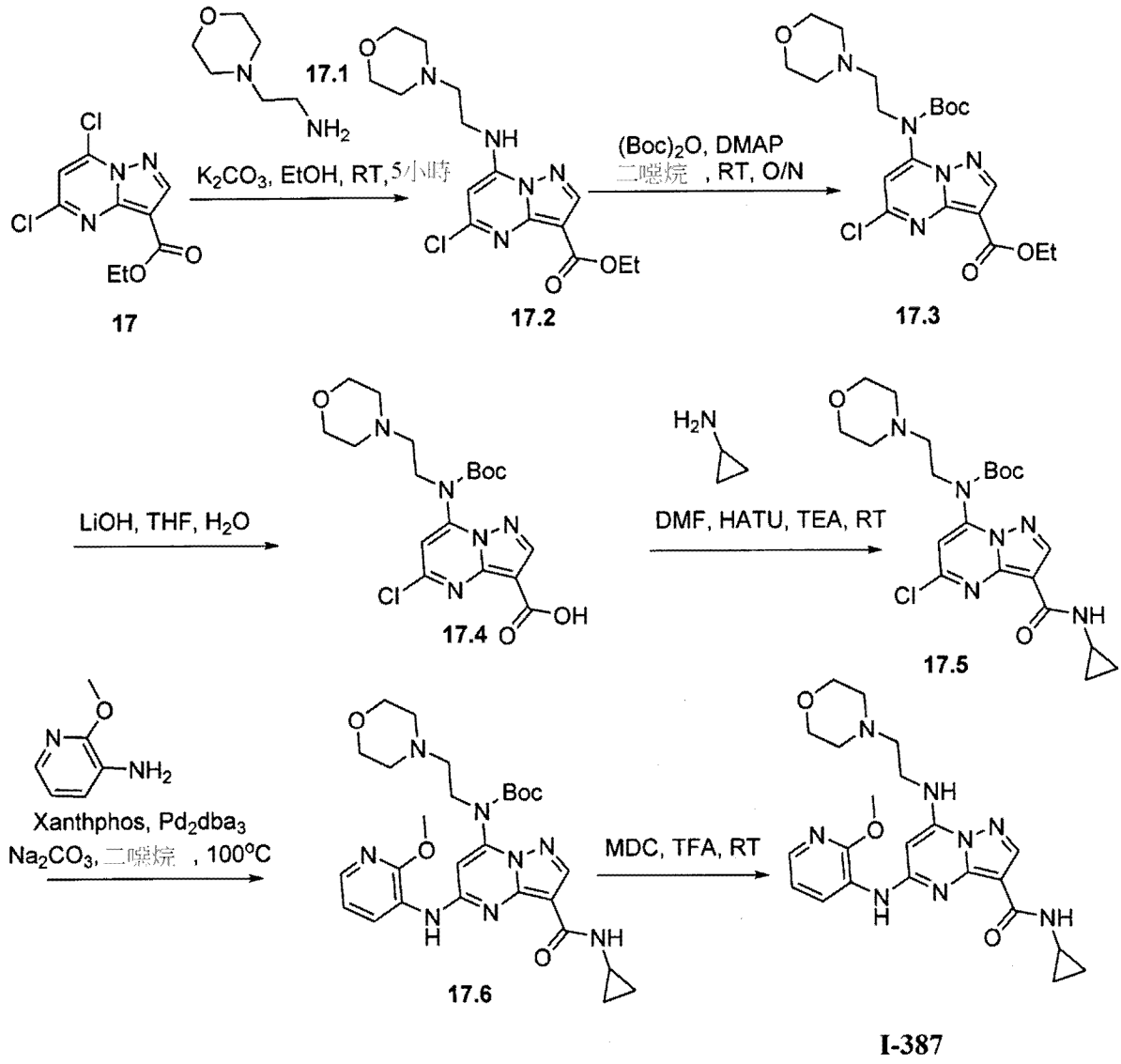
【0390】 合成化合物**16.6.** 向**16.5** (2g，3.60mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(20mL，2:1)中之懸浮液中添加氫氧化鋰(1.5g，36.01mmol，10eq)。在50℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下，向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**16.6** (1.5g，78.4%)。MS(ES): *m/z* 528.44 $[M+H]^+$。

【0391】 合成化合物**16.7.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**16.7.** (0.480g，40.92%)，MS (ES): 567.1 $[M+H]^+$。

【0392】 合成化合物**I-376**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-**

376 (0.050 g，60.73%)，MS (ES): *m/z* 467.3 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.21%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.92 (m, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.64-3.62 (m, 4H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 6H), 1.86-1.82 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H)。

實例17：N-環丙基-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-((2-(N-嗎啉基)乙基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺I-387.



【0393】 合成化合物**17.2.** 向**17** (2.2g，8.46mmol，1.0eq)於乙醇

(22mL)中之溶液中添加**17.1** (1.20g，9.30mmol，1.1eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.28g，9.3mmol，1.1eq)。在室溫下加熱反應混合物5小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由20%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**17.2** (1.8g，產率：60.14%)。MS (ES): *m/z* 354.13 $M+H]^+$。

【0394】 合成化合物**17.3.** 向**17.2** (1.8g，5.09mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加N,N-二甲基胺基吡啶(0.062g，0.50mmol，0.1eq)，隨後添加二碳酸二第三丁酯(1.66g，7.63, 1.5eq)並在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中，用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在15%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**17.3.** (1.5g，64.95%)。MS(ES): *m/z* 454.18$[M+H]^+$。

【0395】 合成化合物**17.4.** 向**17.3** (1.5g，3.31mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.39g，33.1mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下，向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**17.4** (0.910g，64.66%)。MS(ES): *m/z* 426.15 $[M+H]^+$。

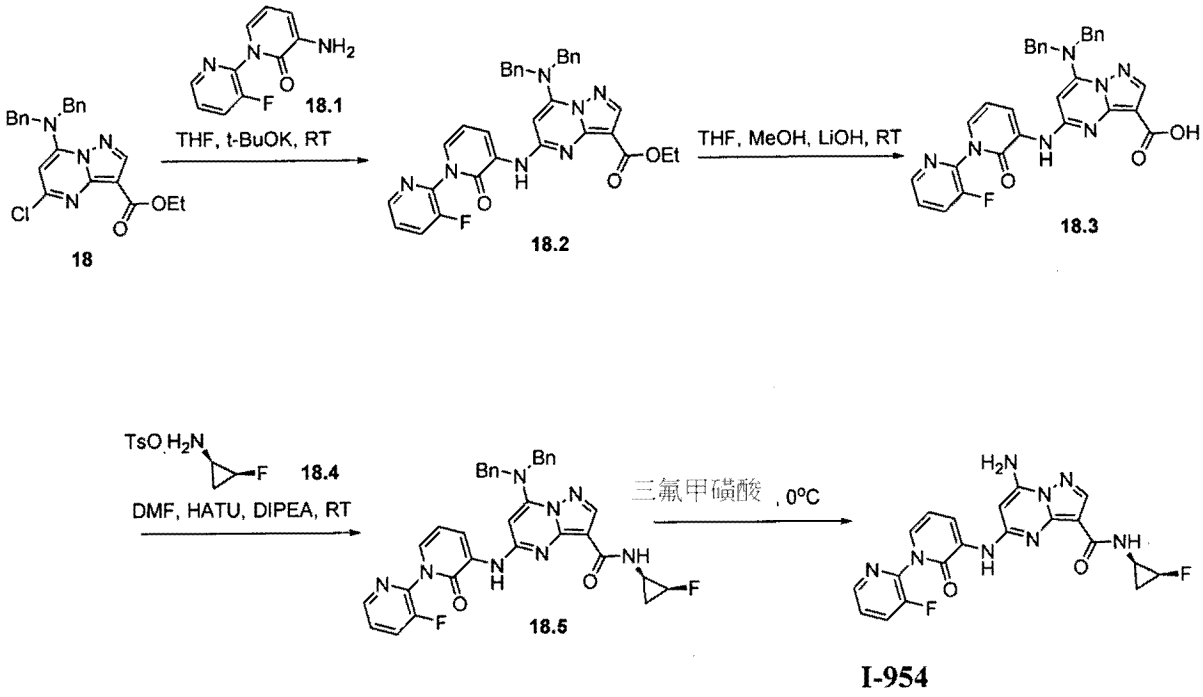
【0396】 合成化合物**17.5.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**17.5**

(0.170g，34.60%)，MS (ES): 465.20 $[M+H]^+$。

【0397】 合成化合物**17.6.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**17.6** (0.070g，45.30%)，MS (ES): 553.28 $[M+H]^+$。

【0398】 合成化合物**I-387**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-387** (0.034g，59.32%)，MS (ES): *m/z* 453.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.67%，HPLC純度：99.85%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 7.93-7.92 (d, *J*=3.6Hz 1H), 7.79-7.78 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (s, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.80-2.76 (s, 1H), 2.62-2.60 (d, *J*=6.8Hz ,2H), 2.59-2.46 (m, 4H), 0.73-0.68 (m, 2H), 0.36 (bs, 2H)。

實例18：7-胺基-5-((3'-氟-2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)-N-((1R,2S)-2-氟環丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺I-954.



【0399】 合成化合物**18.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**18**。**MS** (ES): *m/z* 421.14 $[M+H]^+$。

【0400】 合成化合物**18.1.** 化合物係根據**實例19 (I-144)**之實驗方案合成，得到**18.1.** (產率：80.70%)，MS (ES): *m/z* 206.29 $[M+H]^+$。

【0401】 合成化合物**18.2**：在0℃下，向**18** (0.1g，0.23mmol，1.0eq)及**18.1.** (0.047g，0.23mmol，1.0eq)於四氫呋喃(2mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(1M之四氫呋喃溶液) (0.5mL，0.46mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**18.2.** (0.089g，63.53%)。MS (ES): *m/z* 590.23 $[M+H]^+$。

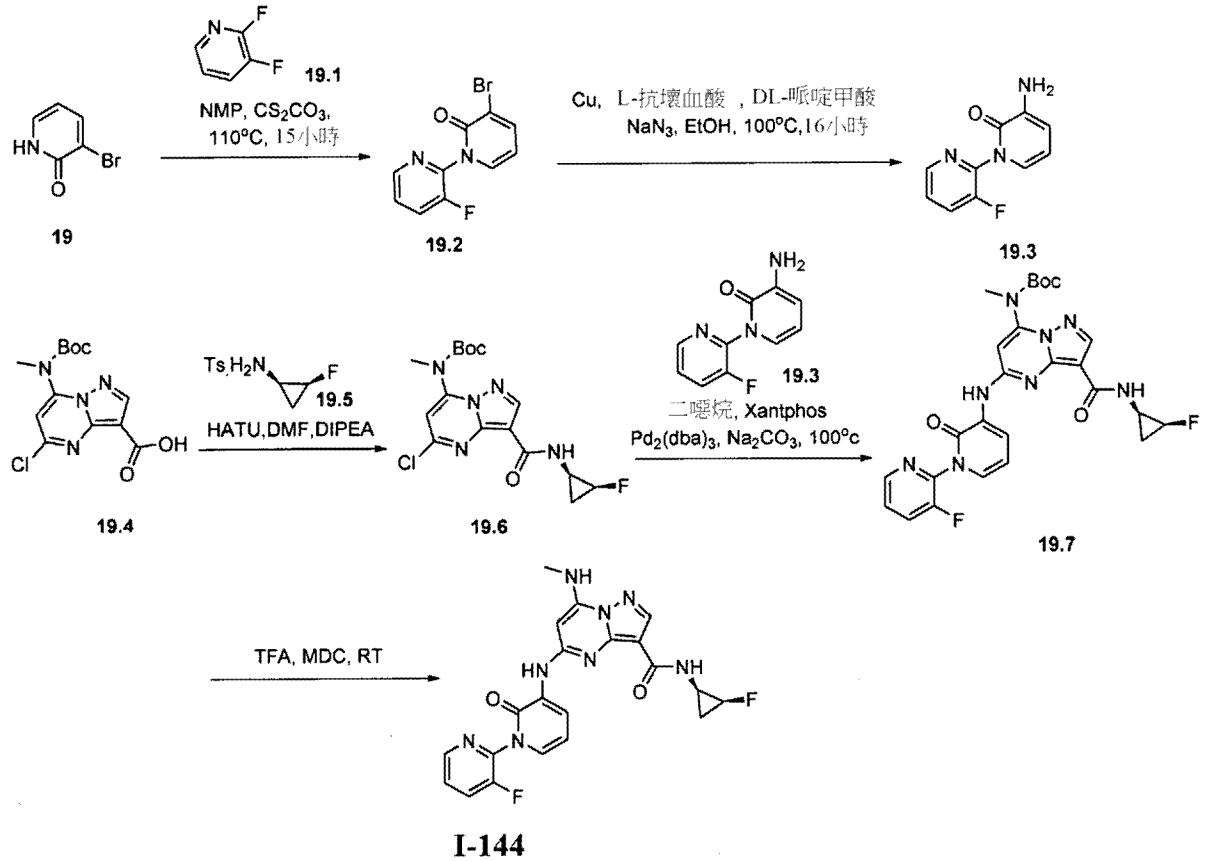
【0402】 合成化合物**18.3.** 向**18.2** (0.089g，0.15mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇(2mL，1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.036g，1.5mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下，向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**18.3.** (0.079g，93.20%)。MS(ES): *m/z* 562.20 $[M+H]^+$。

【0403】 合成化合物**18.5.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**18.5.** (0.059g，67.79%)，MS (ES): *m/z* 619.23 $[M+H]^+$。

【0404】 合成化合物**I-954**：將**18.5** (0.059g，0.95mmol，1.0eq)於1.0ml二氯甲烷中之混合物冷卻至0℃，並將三氟甲磺酸(1mL)添加至其中且在相同溫度下攪拌混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用二氯甲烷濕磨進一步純化。合併有機

層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-954** (0.033g，78.93%)，MS (ES): *m/z* 439.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.70%，HPLC純度：98.19%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.05 (bs, 1H), 8.51-8.50 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.08-8.03 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 3H), 4.44-7.43 (d, *J*=1.2Hz, 1H), 6.43-6.39 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.13 (bs, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.80 (bs, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H)。

實例19：5-((3'-氟-2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)-N-((1R,2S)-2-氟環丙基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺I-144.



【0405】 合成化合物**19.2.** 向**19** (10g，57.47mmol，1.0eq)於1-甲基吡咯啶-2-酮(240mL)中之溶液中添加**19.1** (7.34g，63.79mmol，1.1eq)，

隨後添加碳酸銫(46.81g，143.67mmol，2.5eq)。在110℃下加熱反應混合物15小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至冷水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用50%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**19.2** (2.6g，16.81%)。MS (ES): *m/z* 269.04 $[M]^+$。

【0406】 合成化合物**19.3.** 向**19.2** (2.6g，9.66mmol，1.0eq)於乙醇(26mL)中之溶液中添加銅粉(0.073g，1.15mmol，0.12eq)、L-抗壞血酸(0.34g，1.93mmol，0.2eq)、DL-哌啶甲酸(0.37g，2.89mmol，0.3eq)及疊氮化鈉(2.26g，34.77mmol，3.6eq)。在100℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至冷水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用55-60%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**19.3** (1.6g，80.70%)。MS (ES): *m/z* 206.29 $[M+H]^+$。

【0407】 合成化合物**19.4.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**19.4**. (產率：71.67%)。

【0408】 合成化合物**19.6.** 向**19.4** (10g，30.61mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(300mL)中之溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(15.12g，39.79mmol，1.3eq)並在室溫下攪拌15分鐘。向其中添加**19.5** (7.5g，30.61mmol，1.0eq)，隨後添加二異丙基乙胺(16mL，91.83mmol，3.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。

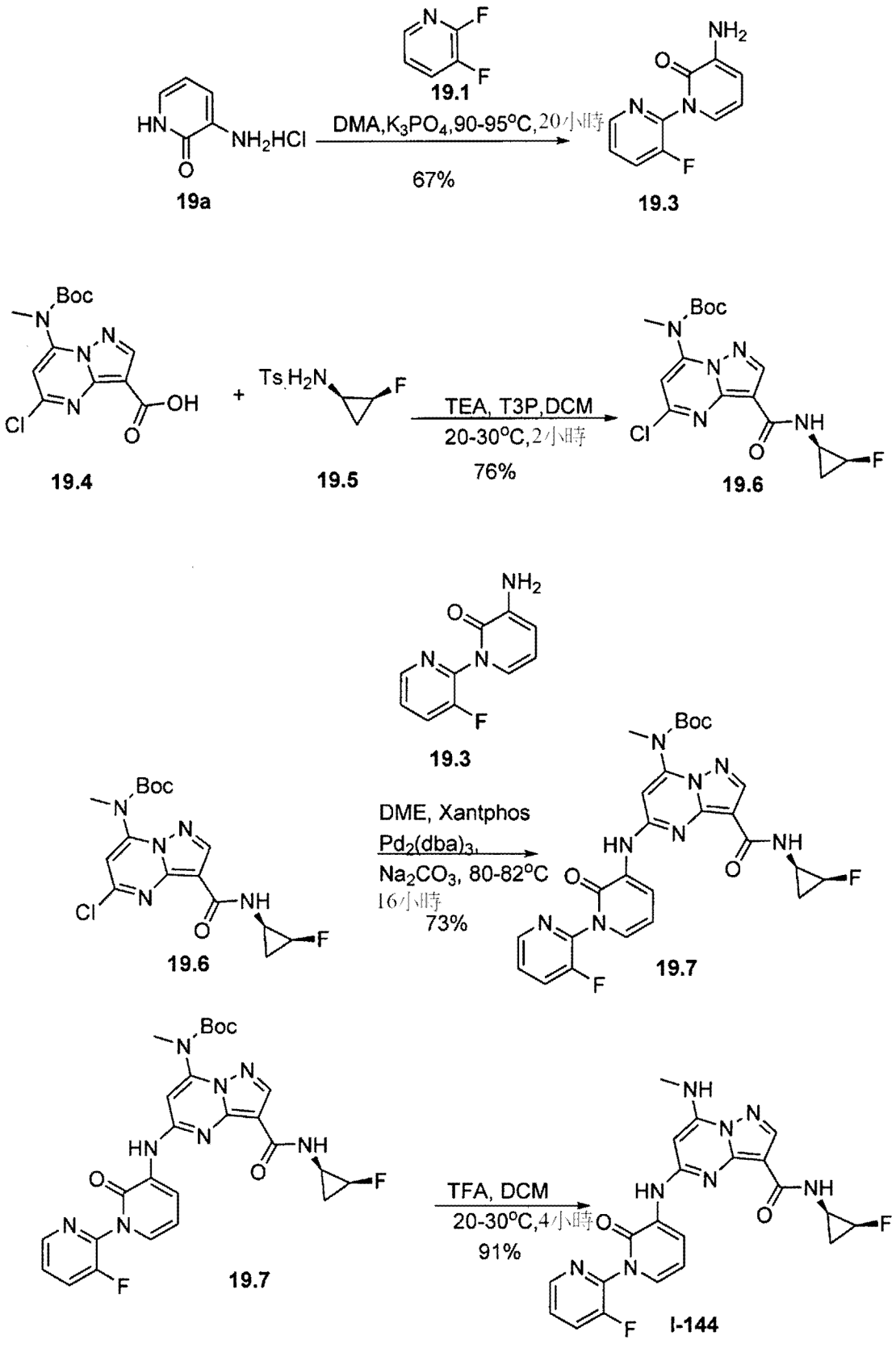
合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在35%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**19.6** (6g，51.08%)。MS (ES): *m/z* 384.8 $[M+H]^+$。

【0409】 合成化合物**19.7.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.7.** (產率：42.78%)。MS (ES): m/z 553.47 $[M+H]^+$。

【0410】 合成化合物**I-144.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-144** (產率：91.05%)。MS (ES): *m/z* 453.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.68%，對掌性HPLC：99.34%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.52-8.51 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 8.09-8.05 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.45-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.01-4.83 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.28-1.22 (m, 1H), 0.96-0.87 (m, 1H)。

【0411】 另外，如下文所描述，開發出**I-144**之修正合成方法。

【0412】 修正合成途徑.

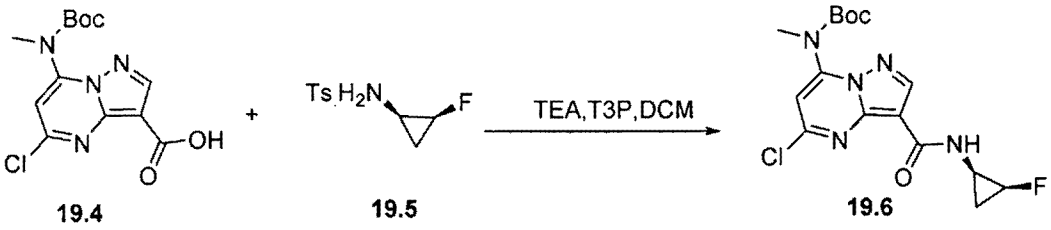


製造

除非另外指示，否則所有反應及製程均在N_2氣體之惰性氛圍下進

行。

合成化合物**19.6**



原材料、溶劑及試劑表

表**6.**有關製備**19.6**之試劑及條件**.**

條目	起始物質					反應條件		**IPC** 參考分析方法**1** **(HPLC/220nm)**	結果 **(HPLC/220nm)**
	19.4	**19.5**	TEA	T3P	DCM	溫度 (℃)	時間 **(h)**		
1	1.5 g (1.0 eq.)	1.3 eq.	4.0 eq.	1.4 eq.	10 V	20~30	2 h	化合物**19.4**：1.1% 產物：85.6%	未處理
2	550 g (1.0 eq.)	1.3 eq.	4.0 eq.	1.4 eq.	10 V	20~30	2 h	化合物**19.4**：1.2% 產物：84.2%.	494 g灰白色固體。 純度：99.27%.

製程說明

1. 在氮氣保護下，將DCM (5.5 L，10 V)、**19.4** (550 g，1.0 eq.)及TEA (681 g，4.0 eq.)加入反應器中。

2. 在20-30℃下，將T3P (750 g，1.4 eq.)逐滴加入反應器中。

3. 在20-30℃下攪拌20分鐘。

4. 在20-30℃下，將化合物**19.5** (539 g，1.3 eq.)分數批加入反應器中。

5. 在氮氣下，在20-30℃下攪拌2小時。

6. 取樣進行IPC (84%純度)。

7. 將1.0 N K_2CO_3水溶液(11 L，20 V)加入反應器中並用K_2CO_3粉末將水溶液之pH值調至9~10。

8. 攪拌30分鐘。

9. 分離，將1.0 N K_2CO_3水溶液(4 L，10 V)加入有機相中。

10. 攪拌30分鐘。

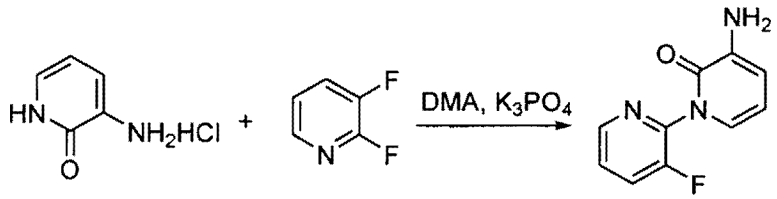
11. 分離。重複步驟10-12達4次。

12. 用鹽水(1.4 L，2.5 V)洗滌有機層。在真空下，在40℃下將有機相濃縮至1V，將EA(1.65 L，3V)加入殘餘物中，在真空下，在50℃下降有機相濃縮至1V。

13. 將庚烷(2.75 L，5 V)加入殘餘物中，攪拌30分鐘，過濾。

14. 收集濾餅，在真空下，在60℃下乾燥至恆重，得到494 g化合物**19.6**，純度99.27%且分離產率為76.5%。

合成化合物**19.3**



19a **19.1** **19.3**

表**7.**有關製備**19.3**之試劑及條件**.**

條目	起始物質				反應條件		IPC 參考分析方法1 (HPLC/220nm)	結果 (HPLC/220nm)
	19a (鹽酸鹽)	**19.1**	K_3PO_4	DMA	溫度 (℃)	時間 (h)		
1	1.0 g (1.0 eq.)	1.3 eq.	3.6 eq.	20 V	90~95	20 h	化合物**19a**：0.7% 產物：87.0%	141 g淺褐色固體 純度：97.41%
2	150 g (1.0 eq.)	1.3 eq.	3.6 eq.	20 V	90~95	20 h	化合物**19a**： 4.1% 產物：86.5%	

製程說明

1. 在氮氣保護下，將DMA (3.0 L，20 V)、化合物**19a**鹽酸鹽(150 g，1.0 eq.)、化合物**19.1** (152.6g，1.3 eq.)及K_3PO_4 (780 g，3.6 eq.)加入反應器中。

2. 加熱至90~95℃。

3. 在90~95℃下攪拌隔夜。

4. 取樣進行IPC (HPLC顯示，化合物**19a**係4.1%)。

5. 冷卻至15~25℃。

6. 將DCM (3.0 L, 20 V)及水(3.0 L，20 V)加入反應器中，攪拌0.5小時。

7. 經矽藻土墊(300 g，2 w/w，15 cm寬且填裝至3-4 cm高度)過濾，用DCM (1.5 L，10 V)洗滌矽藻土墊。若無矽藻土墊，則在萃取過程中會發生乳化。

8. 分離，用DCM(3.0 L，20 V)萃取水相三次。(注意：約5%化合物**19.3**在水相中損失)

9. 合併有機相，用鹽水(1.5 L，10 V)洗滌三次。(注意：約5%化合物**19.3**在鹽水中損失)

10. 在真空下，在60℃下濃縮有機相至無分離，得到粗油狀物(分析產率75%)。

11. 將殘餘物逐滴加入庚烷(7.5 L，50 V)中並在20~30℃下攪拌2小時。

12. 過濾，用庚烷(1.5 L，10 V)洗滌濾餅。

13. 將EA(0.3 L，2 V)及粗固體(HPLC：92%)加入反應器中，攪拌2小時，接著將庚烷(1.2 L，8 V) 逐滴加入混合物中，攪拌2小時。

14. 過濾，收集濾餅並在真空下，在60℃下乾燥至恆重，得到141.2 g化合物**19.3**，且純度97.41%且分離產率67.2%。

合成化合物**19.7**

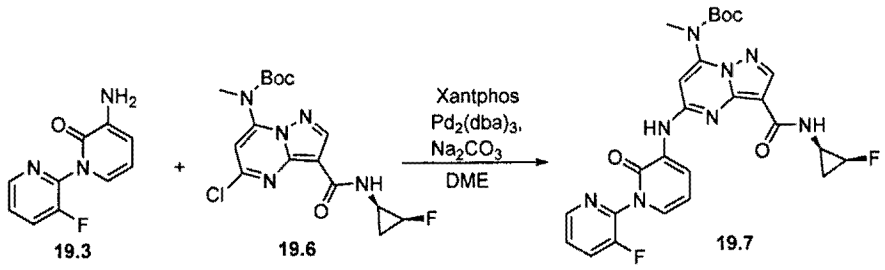


表**8.** 有關製備**19.7**之試劑及條件.

條目	起始物質						反應條件		**IPC** 參考分析方法**2** **(HPLC/220nm)**	結果 **(HPLC/220nm)**
	19.3	**19.6**	$Pd_2(dba)_3$	Xantphos	Na_2CO_3	DME	溫度 (℃)	時間 **(h)**		
1	1.15 g (1.0 eq.)	1.15 eq.	0.065 eq.	0.13 eq.	2.2 eq.	10 V	80~82	16 h	化合物**19.3**：2.5% 產物：89.3%	未處理
2	240 g (1.0 eq.)	1.15 eq.	0.065 eq.	0.13 eq.	2.2 eq.	10 V	80~82	16 h	化合物**19.3**：1.5% 產物：90.5%	470 g灰白色固體 純度：99.56%

製程說明

1. 在氮氣保護下，將DME(2.4 L，10 V)、化合物**19.3** (240 g，1.0 eq.)、化合物**19.6** (514 g，1.15 eq.)及Na_2CO_3(272 g,2.2eq.)加入反應器中。

2. 在室溫下攪拌15分鐘且使氮氣在液位下鼓泡。

3. 在氮氣下，將$Pd_2(dba)_3$ (78.4 g，0.065 eq.)及Xantphos (88.8 g，0.13 eq.) 加入反應器中。

4. 攪拌30分鐘且使氮氣在液位下鼓泡。

5. 加熱至80-82℃並在氮氣下攪拌16小時。

6. 取樣進行IPC (90.0%純度)。

7. 冷卻至15~25℃。

8. 將EA (7.2 L，30 V)及水(12 L，50V)加入反應器中，將反應混合物加入反應器中，攪拌2小時。

9. 過濾，用EA (1.2 L，5 V)洗滌濾餅，並分離濾液。

10. 分離。

11. 用EA (2.4 L，10 V)萃取水相兩次。合併有機相，用水(1.2 L，5 V)洗滌一次。

12. 在真空下，在50℃下將有機層濃縮至6 V。

13. 將殘餘物加入反應器中，將正庚烷(1.4 L，6 V)逐滴加入反應器中。

14. 過濾，用EA:正庚烷=1:1(0.5 L，2 V)洗滌濾餅，將濾餅放回反應器中。

15. 將EA (1.9 L，8 V)加入反應器中，加熱至77℃並在77℃下攪拌1小時。

16. 冷卻至15-25℃，將正庚烷(3.8 L，12 V)逐滴加入反應器中，攪拌2小時。

17. 過濾，用EA:正庚烷=1:1(0.5 L，2 V)洗滌濾餅。

18. 收集濾餅，在真空下，在60℃下乾燥至恆重，得到609 g化合物**19.7**，且純度96.23%且分離產率94.7%。(殘餘Pd：10800 ppm)

19. 將粗化合物**19.7**加入反應器中，將丙酮(14.4 L，60 V)加入反應器中。加熱至55℃並攪拌直至得到澄清溶液。

20. 將溶液濃縮至9 V，在15-25℃下攪拌2小時。

21. 過濾，並用丙酮(0.48 L，2 V)洗滌濾餅。

22. 收集濾餅，在真空下，在60℃下乾燥至恆重，得到550 g化合物**19.7**，且純度99.51%且分離產率78%。(殘餘Pd：2120 ppm)

23. 將純化合物**19.7**加入反應器中，將THF (14.4 L，60 V)加入反應器中。加熱至65℃直至得到澄清溶液。

24. 將活性碳(100 g，0.42w/w)加入反應器中，在65℃攪拌隔夜。(殘餘Pd：512 ppm)

25. 冷卻至20-30℃，過濾。

26. 將過濾物再放回反應器中，將硫醇矽膠(50 g，0.21 w/w)加入反應器中。加熱至65℃並攪拌隔夜。(殘餘Pd：62 ppm)

27. 冷卻至20-30℃，過濾。

28. 將過濾物濃縮至4V，在20-30℃下攪拌2小時。

29. 過濾，收集濾餅並在真空下，在50℃下乾燥至恆重，得到470 g化合物**19.7**，且純度99.56%且分離產率73%。(殘餘Pd：13 ppm)

合成**I-144**

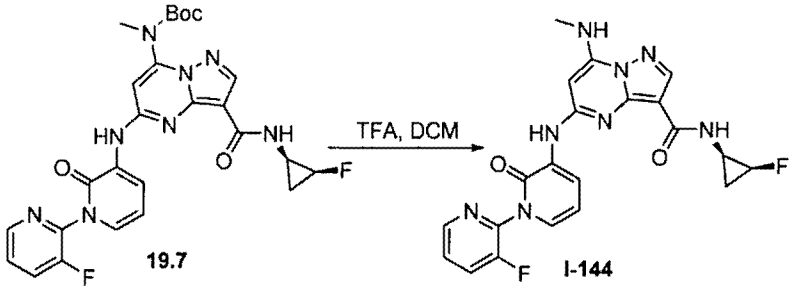


表**9.**有關製備**I-144**之試劑及條件**.**

條目	起始物質			反應條件		**IPC** 參考分析方法**1** **(HPLC/220nm)**	結果 **(HPLC/220nm)**
	19.7	TFA	DCM	溫度 (℃)	時間 **(h)**		
1	1.0 g	2 V	10 V	20~30	4 h	化合物**19.7**：0.4% 產物：98.7%	未處理
2	468 g	2 V	10 V	20~30	4 h	化合物**19.7**：0.5% 產物：98.7%	350 g灰白色固體 純度：99.5%

製程說明

1. 在氮氣保護下，將DCM (4.7 L，10 V)、化合物**19.7** (468 g，1.0 eq.)、TFA (940 mL，2V)加入反應器中。

2. 在室溫下攪拌4小時。

3. 取樣進行IPC (HPLC顯示，化合物**19.7**係0.5%)。

4. 過濾以移除機械混合物。

5. 將反應混合物逐滴加入0.5 N K_2CO_3 (23.5 L，50 v/w)中。

6. 攪拌2小時。

7. 過濾，用軟水(2.4 L，5 V)及DCM (940 mL，2V)洗滌。

8. 乾燥濾餅，得到鬆散固體。(KF≈15%)

9. 用軟水(4.7 L，10 V)使該粗物質形成漿液，保持3小時。

10. 過濾，用軟水(940 mL，2 V)洗滌。

11. 收集濾餅，在真空下，在60℃下乾燥直至KF低於0.5%，得到350 g **I-144**，且純度99.1%且分離產率91%。殘餘Pd係15 ppm。

分析部分

表10. 關於IPC之分析方法1

儀器	**Agilent LC 1260系統**
管柱	**XDB C18 4.6*50 mm 1.8μm**
溶離劑A	**含0.05% TFA之水**
溶離劑B	**含0.05% TFA之ACN**
管柱溫度	**40℃**
偵測器波長	**220 nm**
流動速率	**1.2 ml/min**
注射體積	**1 μl**

表11. 有關IPC之分析方法1的梯度.

時間(min)	0.0	5.0	6.0	6.1
%移動相A	100	0	0	100
%移動相B	0	100	100	0

駐留時間：1.5min

表12. 有關IPC之分析方法2.

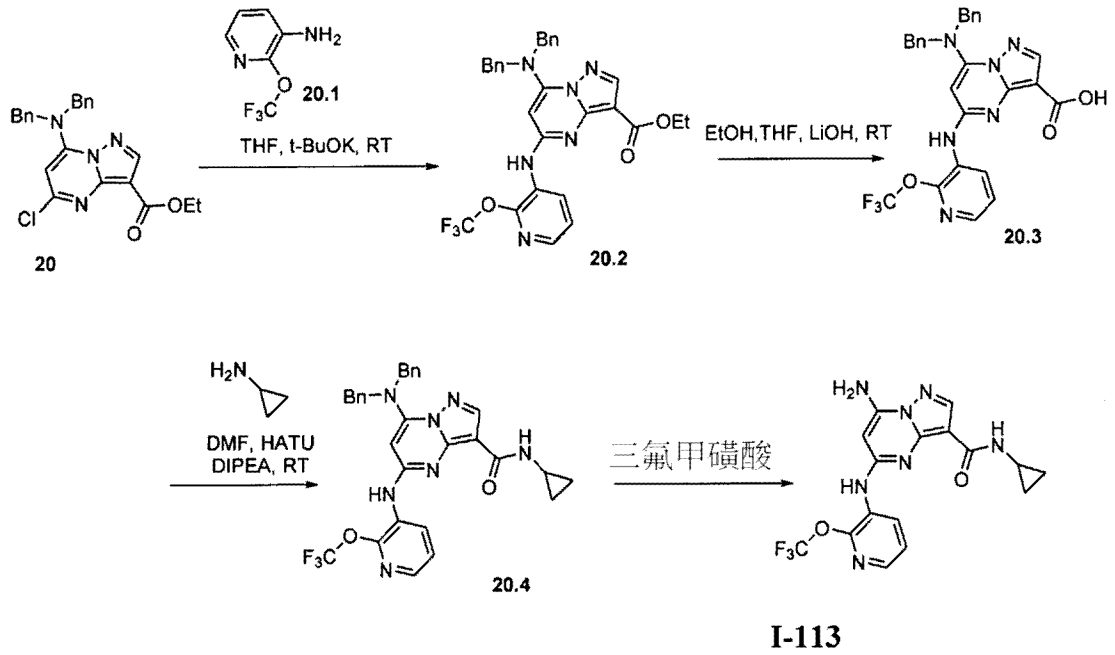
儀器	Agilent LC 1260系統
管柱	XDB C18 4.6*50mm 1.8μm
溶離劑A	含0.05% TFA之水
溶離劑B	含0.05% TFA之ACN
管柱溫度	40℃
偵測器波長	220 nm
流動速率	1.2 ml/min
注射體積	1 μl

表13. 有關IPC之分析方法2的梯度.

時間(min)	0.0	4.5	6.5	6.6
%移動相A	90	0	0	90
%移動相B	10	100	100	10

駐留時間：1.5min

實例20：7-胺基-N-環丙基-5-((2-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-113).



I-113

【0413】 合成化合物**20.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**20** (產率：62.0%)。MS (ES): *m/z* 422.0 $[M+H]^+$。

【0414】 合成化合物**20.2.** 在0℃下，向**20** (0.380g，0.902mmol，1eq)及**20.1** (0.144g，0.812mmol，0.9eq)於四氫呋喃(5mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(1.80mL，1.80mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在17%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**20.2.** (0.270g，53.16%)。MS (ES): *m/z* 563.55 $[M+H]^+$。

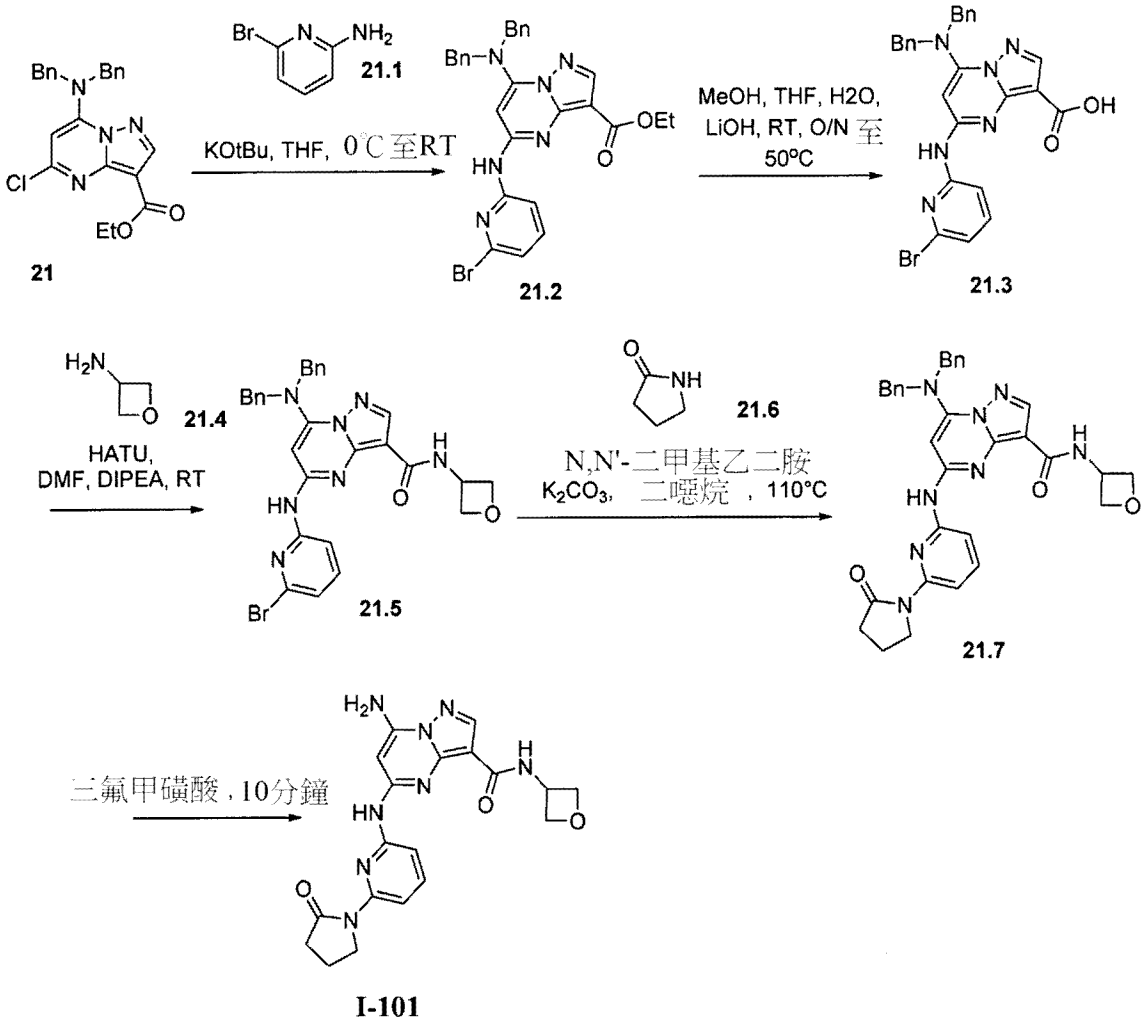
【0415】 合成化合物**20.3.** 向**20.2** (0.270g，0.497mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(8mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.208g，4.97mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下，向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物

在2.4%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**20.3** (0.210g，78.94%)。MS(ES): *m/z* 535.50 $[M+H]^+$。

【0416】 合成化合物**20.4.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.4.** (0.060g，78.87%)。MS (ES): *m/z* 574.58 $[M+H]^+$。

【0417】 合成化合物**I-113.** 將**20.4** (0.060g，0.104mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(1mL)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-113** (0.025g，60.76%)。MS (ES): *m/z* 394.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.64%，HPLC純度：95.18%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.25 (s, 1H), 8.33-8.31 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.65-7.64 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.24-0.20 (m, 2H)。

實例21：7-胺基-N-(氧雜環丁烷-3-基)-5-((6-(2-側氧基吡咯啶-1-基)吡啶-2-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-101).



【0418】 合成化合物**21.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**21** (產率：62.0%)。MS (ES): *m/z* 422.0 $[M+H]^+$。

【0419】 合成化合物**21.2.** 在0℃下向**21** (0.300g，0.712mmol，1eq)及**21.1** (0.123g，0.712mmol，1eq)於四氫呋喃(6mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(1.43mL，1.42mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**21.2.** (0.180g，45.30%)。MS (ES): *m/z* 558.45 $[M+H]^+$。

【0420】 合成化合物**21.3.** 向**21.2** (0.180g，0.322mmol，1.0eq)於

四氫呋喃:甲醇:水(6mL，2:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.135g，3.22 mmol，10eq)。在50℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**21.3** (0.165g，96.52%)。MS(ES): *m/z* 530.40 $[M+H]^+$。

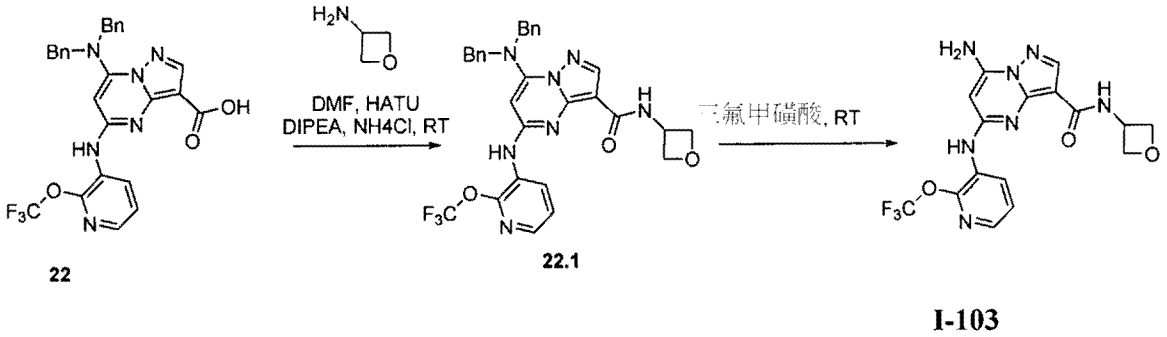
【0421】 合成化合物**21.5.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**21.5** (0.150g，82.34%)。MS (ES): *m/z* 585.48 $[M+H]^+$。

【0422】 合成化合物**21.7.** 向**21.5** (0.150g，0.256mmol，1eq)及**21.6** (0.043g，0.513mmol，2.0eq)於1,4-二噁烷(2mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.071g，0.513mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.0073g，0.038mmol，0.15eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.0067g，0.076mmol，0.3eq)且再用氬氣使反應混合物脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱6小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.8%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**21.7** (0.062g，41.04%)。MS(ES): *m/z* 589.67 $[M+H]^+$。

【0423】 合成化合物**I-101.** 將**1.7** (0.062g，0.105mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(1mL)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得

到**I-101** (0.027g，62.77%)。MS (ES): *m/z* 409.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.18%，HPLC純度：95.11%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84-7.82 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.67-7.65 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.12-2.08 (m, 3H)。

實例22：7-胺基-N-(氧雜環丁烷-3-基)-5-((2-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-103).



22 **22.1** **I-103**

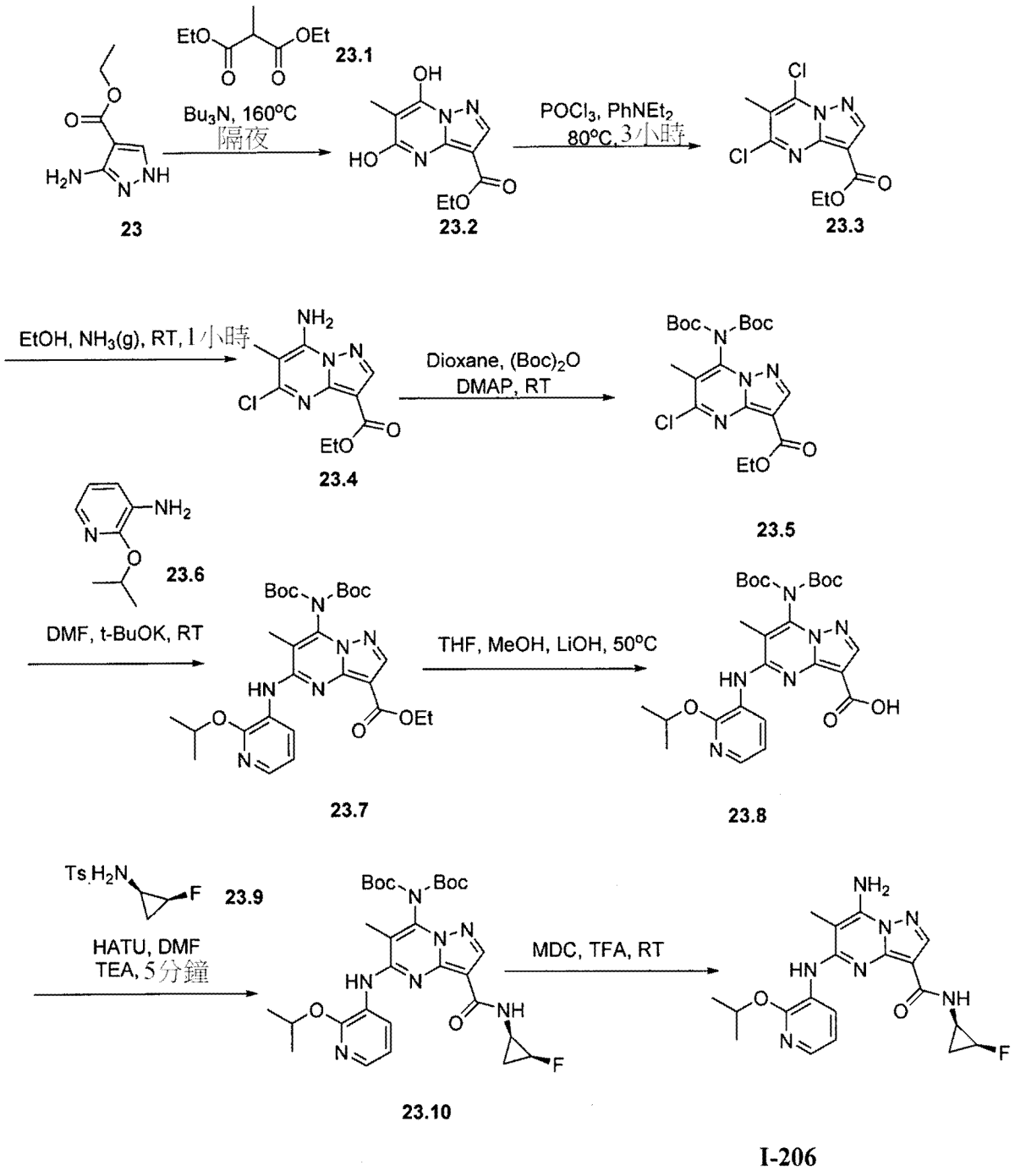
【0424】 合成化合物**22.** 化合物係根據**實例20 (I-113)**之實驗方案合成，得到**22**。

【0425】 合成化合物**22.1.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**22.1.** (0.055g，71.23%)。MS (ES): *m/z* 590.58 $[M+H]^+$。

【0426】 合成化合物**I-103**：將**22.1** (0.055g，0.093mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(1mL)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-103** (0.030g，78.76%)，MS (ES): *m/z* 410.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.74%，HPLC純度：96.31%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ):

9.49-9.46 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.38-7.36 (t, *J*=4Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.37-4.35 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.17-4.16 (d, *J*=4Hz, 2H), 3.64-3.63 (d, *J*=4Hz, 1H)。

實例23：7-胺基-N-((1R,2S)-2-氟環丙基)-5-((2-異丙氧基吡啶-3-基)胺基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-206).



【0427】 合成化合物**23.2.** 在160℃下，將**23** (20g，128.90mmol，1.0eq)及**23.1** (22.45g，128.90mmol，1.0eq)於三丁基胺(48mL)中之混合物攪拌16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫且轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。使用1M鹽酸酸化水層。過濾沈澱之固體，充分乾燥，得到純**23.2** (13.5 g，44.15%)。MS(ES): *m/z* 238.22

$[M+H]^+$。

【0428】 合成化合物**23.3.** 在0℃下，向**23.2** (13.5g，56.91mmol，1.0eq)及N,N-二乙基苯胺(13.67mL，85.36mmol，1.5eq)之冷卻混合物中添加氧氯化磷(135mL)。在85℃下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在24%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**23.3** (8g，51.28%)。MS (ES): *m/z* 275.10 $[M+H]^+$。

【0429】 合成化合物**23.4.** 向**23.3** (2g，7.30mmol，1.0eq)於乙醇(40mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.10g，8.03 mmol，1.1eq)。在室溫下，使氨淨化穿過反應混合物30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中。過濾沈澱之固體，充分乾燥，得到純**23.4** (1.62g，87.18%)。MS(ES): *m/z* 255.67 $[M+H]^+$。

【0430】 合成化合物**23.5.** 向**23.4** (1.62g，6.36mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(16mL)中之溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(0.076g，0.63mmol，0.1eq)，隨後添加二碳酸二第三丁酯(2.77g，12.72mmol，2eq)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並過濾沈澱之固體，充分乾燥，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在15%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**23.5** (1 g，34.56%)。MS(ES): *m/z* 455.91 $[M+H]^+$。

【0431】 合成化合物**23.6.** 化合物係根據**I-72**之實驗方案合成，得到**23.6**。

【0432】 合成化合物**23.7.** 在0℃下，向**23.5** (0.700g，1.54mmol，

1.0eq)及**23.6** (0.281g，1.85mmol，1.2eq)於N,N-二甲基甲醯胺(7mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(3.1mL，3.08mmol，2.0eq)。在0℃下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在18%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**23.7** (0.690g，78.58%)。MS (ES): *m/z* 571.65 $[M+H]^+$。

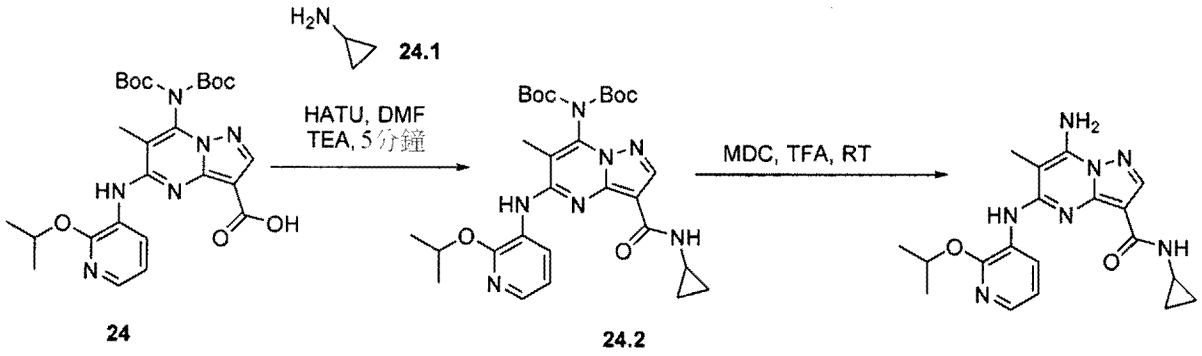
【0433】 合成化合物**23.8.** 向**23.7** (0.690g，1.21mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(12mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.508g，12.1 mmol，10eq)。在50℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**23.8** (0.480g，73.16%)。MS(ES): *m/z* 543.59 $[M+H]^+$。

【0434】 合成化合物**23.10.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**23.10**. (0.104g，58.81%)。MS (ES): *m/z* 600.66 $[M+H]^+$。

【0435】 合成化合物**I-206**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-206** (0.065g，93.83%)，MS (ES): *m/z* 400.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.61%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.17 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69-7.68 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.99-6.98 (t, *J*=4Hz, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.27-1.25 (t, *J*=8Hz, 6H), 1.10-1.05 (m, 1H),

0.57-0.51 (m, 1H)。

實例24：7-胺基-N-環丙基-5-((2-異丙氧基吡啶-3-基)胺基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-207).

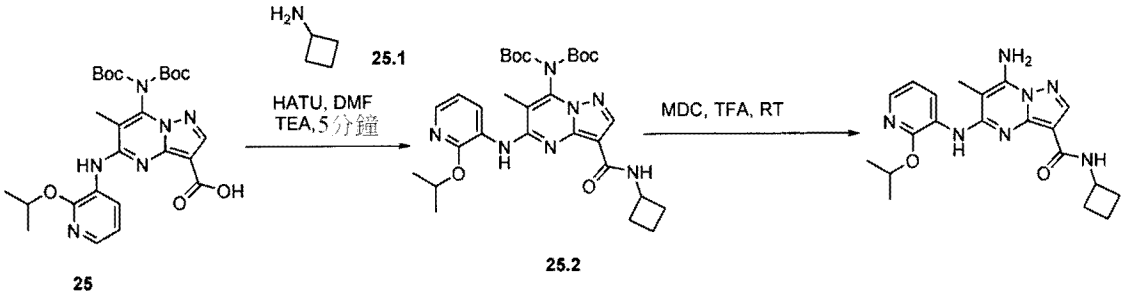


【0436】 合成化合物**24.** 化合物係根據**實例23**之實驗方案合成，得到**24**。

【0437】 合成化合物**24.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**24.2.** (0.089g，51.89%)。MS (ES): *m/z* 582.67 $[M+H]^+$。

【0438】 合成化合物**I-207**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-207** (0.055g，94.24%)，MS (ES): *m/z* 382.33 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.84%，HPLC純度：98.21%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.12 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.63-7.62 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.23-1.22 (d, *J*=4Hz, 6H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.19-0.15 (m, 2H)。

實例25：7-胺基-N-環丁基-5-((2-異丙氧基吡啶-3-基)胺基)-6-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-208).

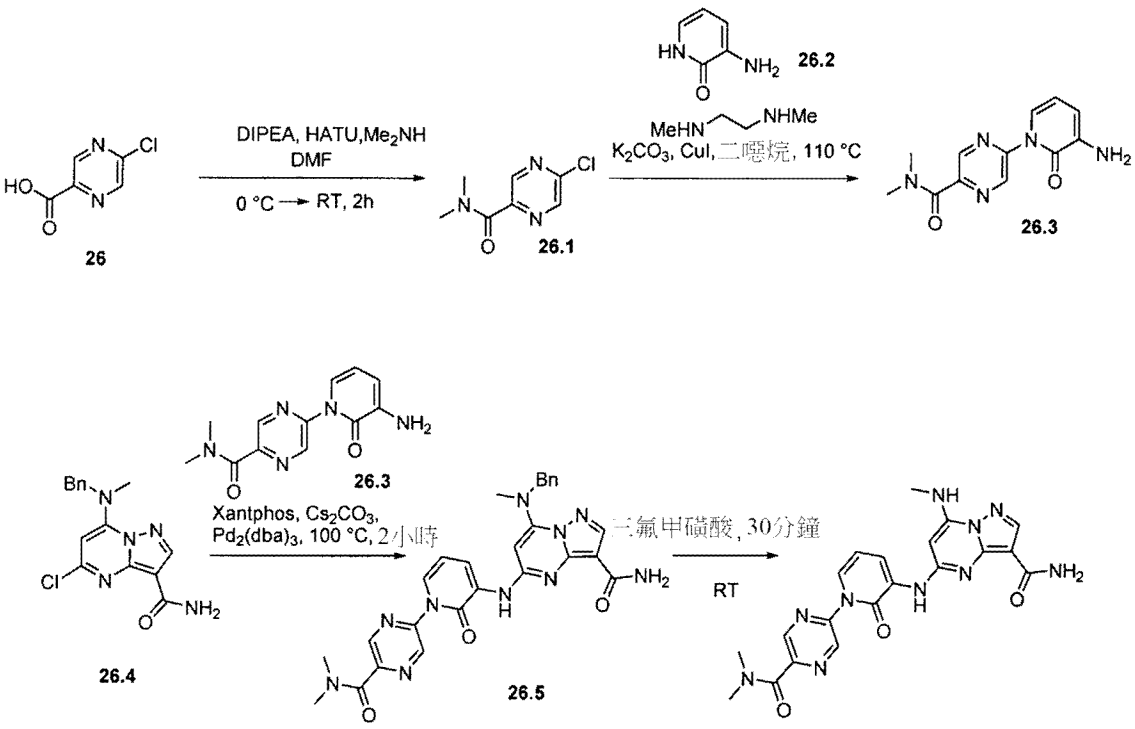


【0439】 合成化合物**25.** 化合物係根據**實例23**之實驗方案合成，得到**25**。

【0440】 合成化合物**25.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**25.2.** (0.095g，54.08%)。MS (ES): *m/z* 596.70 $[M+H]^+$。

【0441】 合成化合物**I-208**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-208** (0.058g，91.96%)，MS (ES): *m/z* 396.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.73%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.09 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.84-7.82 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.05-7.03 (t, *J*=8Hz, 1H), 5.35-5.28 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 2.16 (s, 5H), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.24-1.22 (d, *J*=8Hz, 6H)。

實例26：5-((1-(5-(二甲基胺甲醯基)吡嗪-2-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-53).



I-53

【0442】 合成化合物**26.1.** 向**26** (3g，18.92mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之冷溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(8.65g，22.70mmol，1.2eq)並在室溫下攪拌20分鐘。再向反應混合物中添加冷二異丙基乙胺(7.32mL，56.76mmol，3.0eq)，隨後添加二甲基胺(0.851g，18.92mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在0.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**26.1** (2.5g，71.18%)。MS(ES): *m/z* 186.61 $[M+H]^+$。

【0443】 合成化合物**26.3.** 向**26.1** (3g，13.47mmol，1.2eq)及**26.2** (0.989g，11.22mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(30mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.71g，26.94mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.371g，

2.69mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.474g，5.38mmol，0.4eq)且再用氬氣使反應混合物脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**26.3** (1.2g，41.24%)。MS(ES): *m/z* 260.27 $[M+H]^+$。

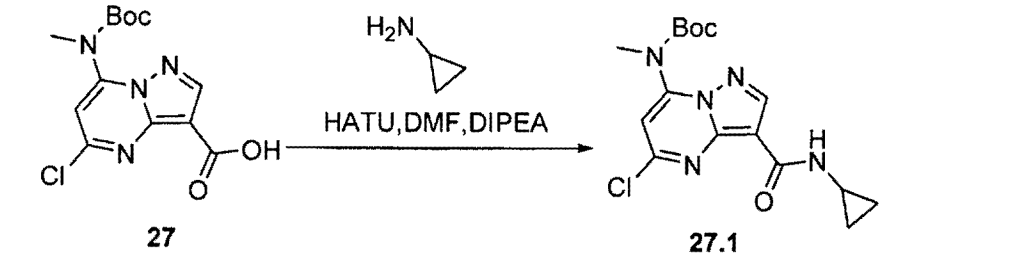
【0444】 合成化合物**26.4.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**26.4** (產率：62.0%)。MS (ES): *m/z* 316.76 $[M+H]^+$。

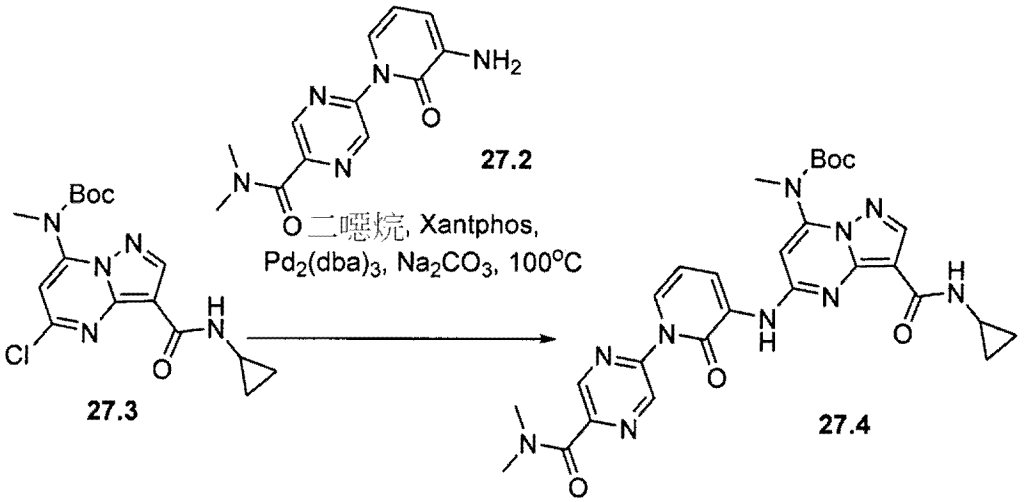
【0445】 合成化合物**26.5.** 向**26** (0.150g，0.478mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(5mL)中之溶液中添加**26.1** (0.147g，0.570mmol，1.2eq)、碳酸銫(0.359g，1.53mmol，2.0eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.023g，0.023mmol，0.05eq)及4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(0.027g，0.047mmol，0.1eq)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應3小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用2%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**26.5** (0.090g，35.18%)。MS(ES): *m/z* 539.57 $[M+H]^+$。

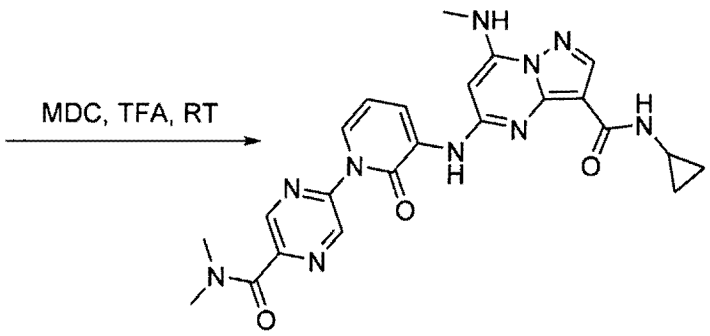
【0446】 合成化合物**I-53.** 將**26.5** (0.090g，0.167mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(2mL)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-53** (0.025g，33.36%)。MS (ES): *m/z* 449.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：

98.97%，HPLC純度：97.25%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.21 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.33-8.31 (t, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (bs, 1H), 6.51-6.50 (t, *J*=4Hz,1H), 6.24 (s, 1H), 3.08-3.05 (d, *J*=12Hz, 6H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H)。

實例27：N-環丙基-5-((1-(5-(二甲基胺甲醯基)吡嗪-2-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-127).







I-127

【0447】 合成化合物**27.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，

得到**27**. (產率：71.67%)。MS (ES): *m/z*326.74 [M+H] $^{+}$。

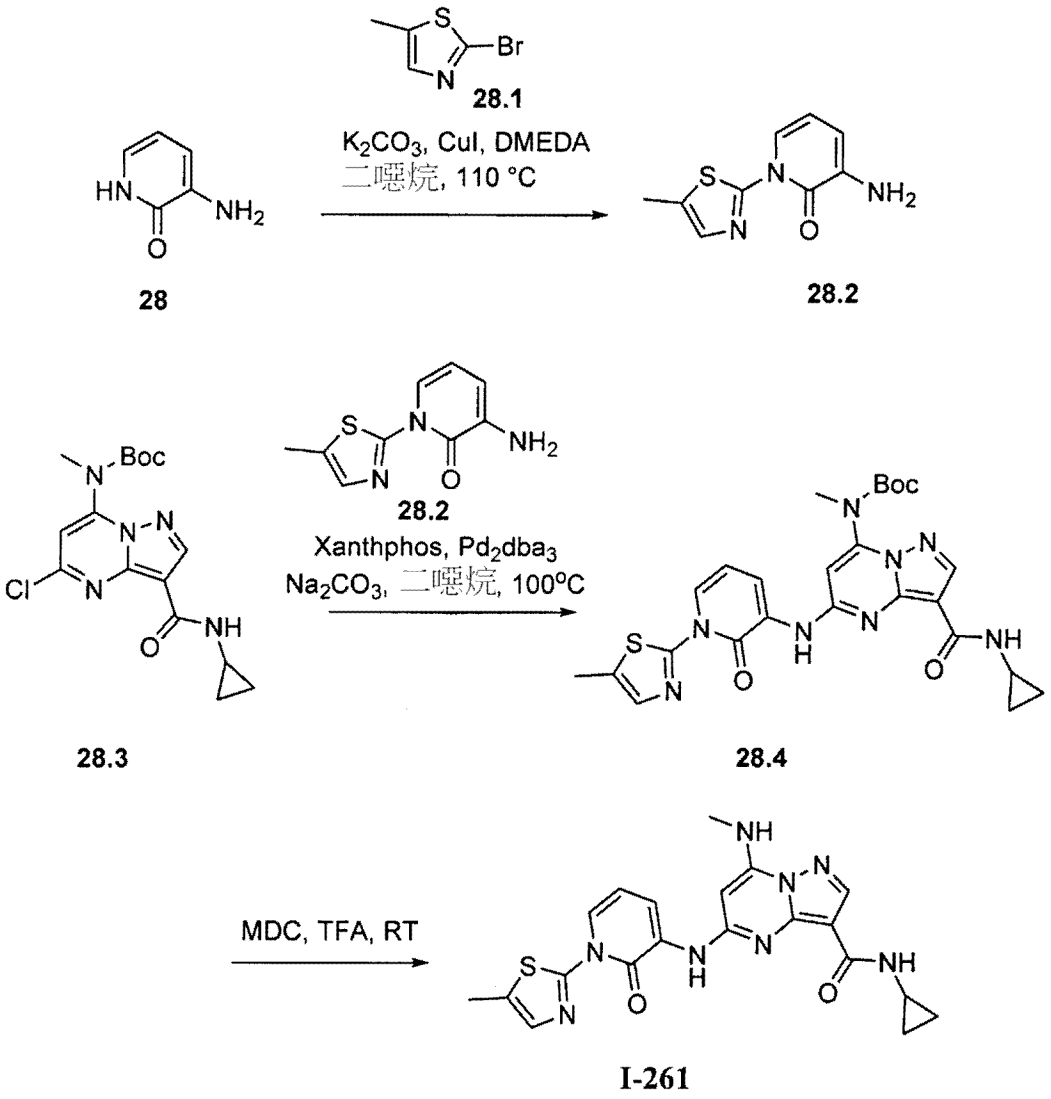
【0448】 合成化合物**27.1.** 化合物係使用A合成之通用程序合成，得到**27.1** (產率：57.16%)。MS (ES): *m/z*366.82 [M+H] $^{+}$。

合成化合物**27.2.** 化合物係根據**實例26**之實驗方案合成。

【0449】 合成化合物**27.3.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**27.3.** (產率：22.37%)。MS (ES): m/z 589.63 [M+H] $^{+}$。

【0450】 合成化合物**I-127.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-127** (產率：66.94%)。MS (ES): *m/z* 489.51 [M+H]$^{+}$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.60%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.23 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.70-7.68 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.56-6.52 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.09-3.06 (m, 6H), 2.92-2.86 (m, 4H), 1.35-1.33 (d, *J*=8Hz, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.834-0.788 (m, 2H)。

實例28：N-環丙基-7-(甲基胺基)-5-((1-(5-甲基噻唑-2-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-261).



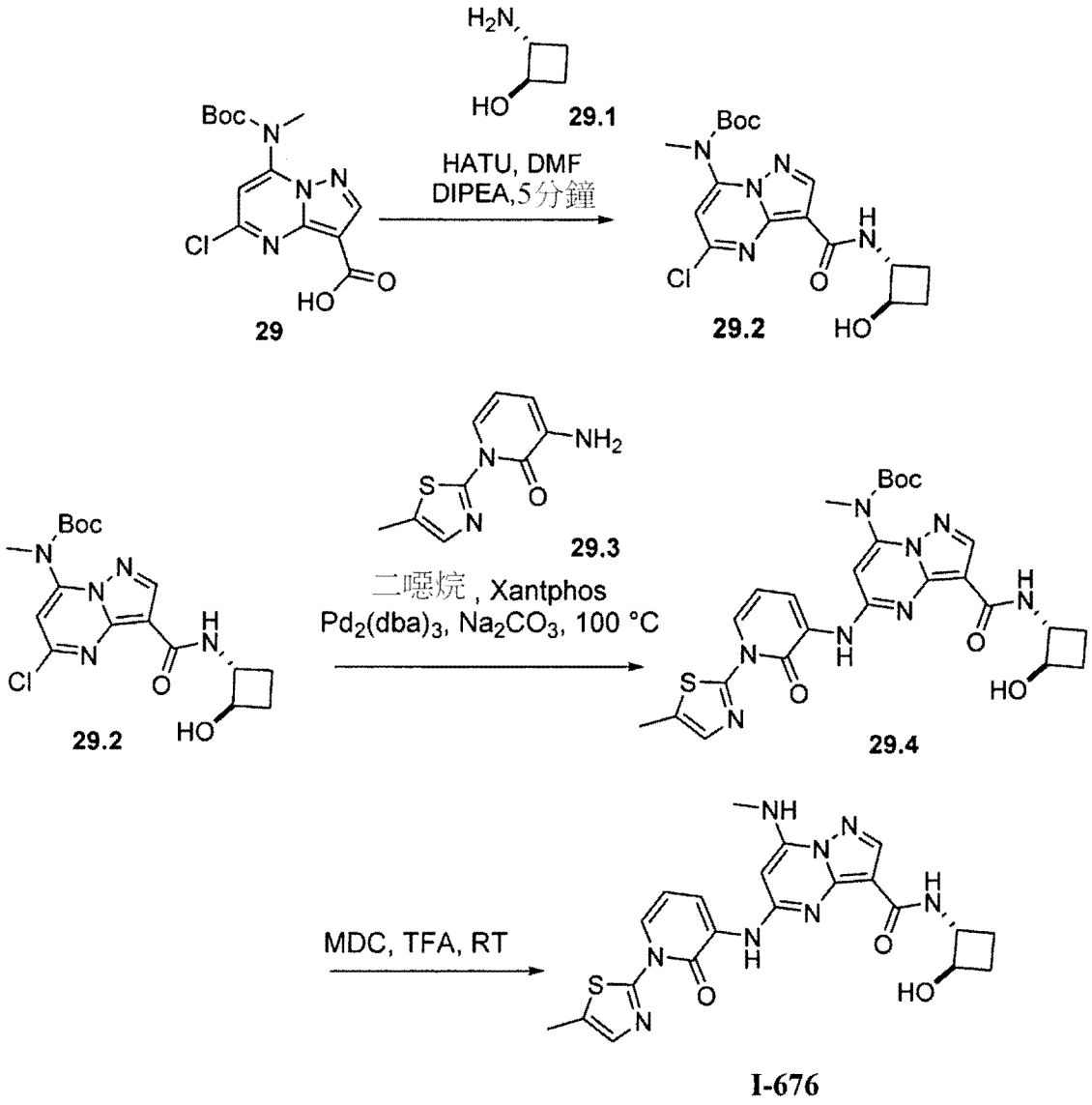
【0451】合成化合物**28.2**. 向**28** (1g，9.08mmol，1eq)及**28.1** (1.94g，10.90mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.50g，18.16mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.345g，1.81mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.320g，3.63mmol，0.4eq)且再用氬氣使反應混合物脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**28.2** (0.400g，21.25%)。MS(ES): *m/z* 208.25 $[M+H]^+$。

【0452】 合成化合物**28.3.** 化合物係根據**實例27**之實驗方案合成，得到**28.3** (產率：57.16%)，MS (ES): *m/z* 366.82 $[M+H]^+$。

【0453】 合成化合物**28.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**28.4** (0.060g，40.90%)，MS (ES): *m/z* 537.61 $[M+H]^+$。

【0454】 合成化合物**I-261**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-261** (0.030g，61.47%)，MS (ES): *m/z* 437.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.07%，HPLC純度：99.38%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.29 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.65-6.64 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.86-2.85 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 0.80-0.78 (m, 2H), 0.51 (bs, 2H)。

實例29：N-(2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-((1-(5-甲基噻唑-2-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-676).



I-676

【0455】 合成化合物**29.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**29** (產率：71.67%)，MS (ES): *m/z* 327.08 $[M+H]^+$。

【0456】 合成化合物**29.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**29.2.** (0.640g，52.83%)，MS (ES): *m/z* 396.14 $[M+H]^+$。

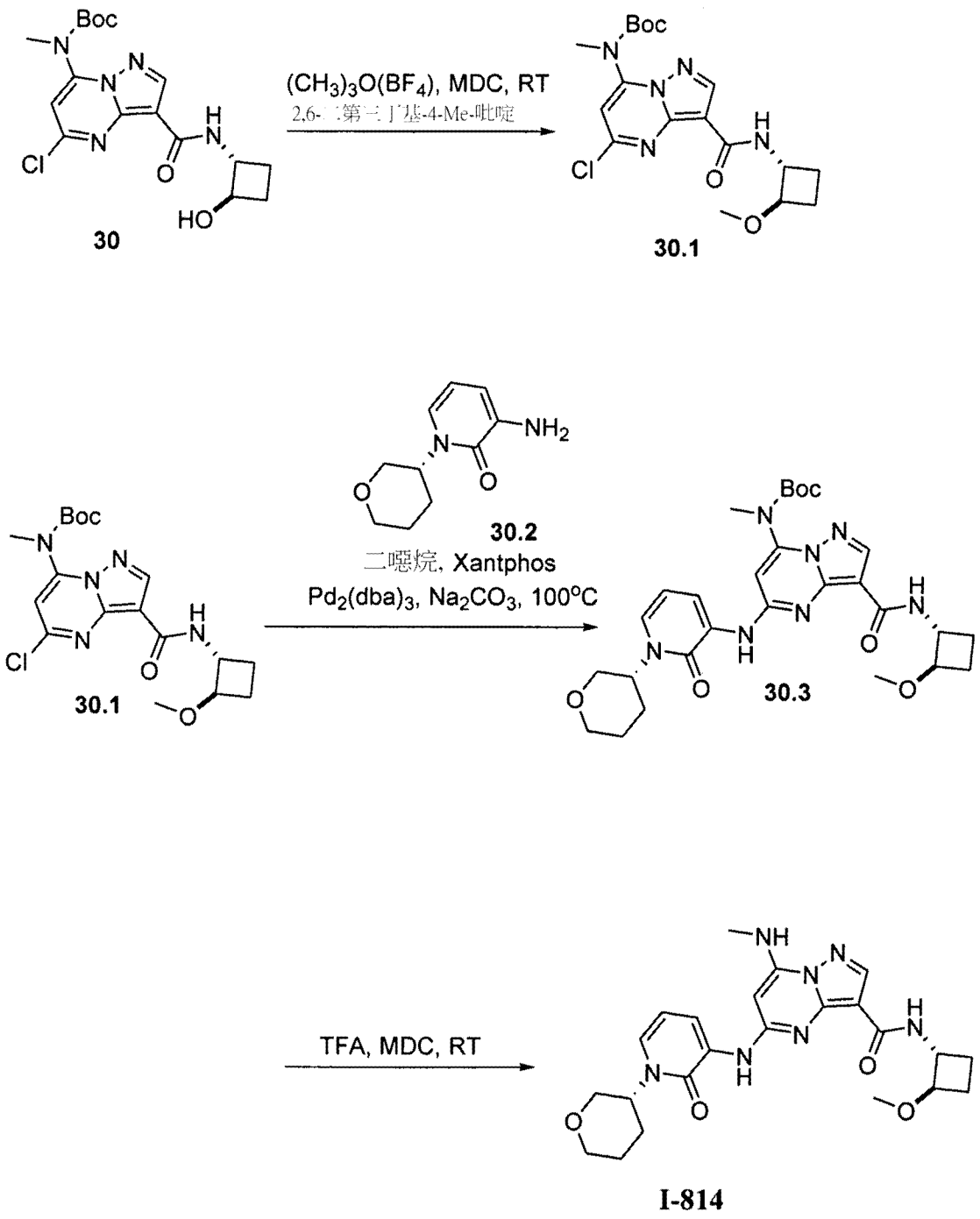
【0457】 合成化合物**29.3.** 化合物係根據**實例28**之實驗方案合成，得到**29.3.** (產率：21.25%)，MS (ES): *m/z* 208.25 $[M+H]^+$。

【0458】 合成化合物**29.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**29.4.** (0.130g，72.65%)，MS (ES): *m/z* 567.2 $[M+H]^+$。

【0459】 合成化合物**I-676**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-**

676 (0.100g，93.43%)，MS (ES): *m/z* 467.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.88%，對掌性HPLC：47.58%，46.55%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.34 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.68-6.64 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.78 (bs, 1H), 4.25-4.20 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 3.87-3.85 (d, *J*=8Hz, 1H), 2.93 (bs, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.52-1.47 (d, *J*=9.2Hz, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H)。

實例30：N-(-2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-1-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-814).



【0460】 合成化合物**30.** 化合物係根據**實例29**之實驗方案合成，得到**30.** (產率：52.83%)，MS (ES): *m/z* 396.14 $[M+H]^+$。

【0461】 合成化合物**30.1.** 向**30** (1.0g，2.52mmol，1eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液中添加三乙基氧鎓四氟硼酸鹽(0.957g，5.04mmol，2.0 eq)及2,6-二第三丁基4-甲基吡啶(1.54g，7.56mmol，3.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中

並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**30.1.** (0.600g，產率：57.95%)。MS (ES): *m/z* 410.16 $[M+H]^+$。

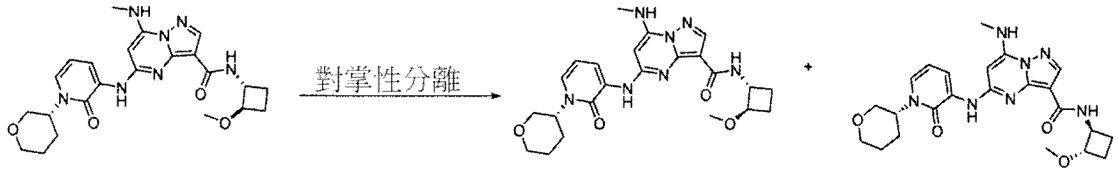
【0462】 合成化合物**30.2.** 化合物係根據中間物**B-i**之實驗方案合成，得到**30.2**。**MS** (ES): *m/z* 195.11 $[M+H]^+$。

【0463】 合成化合物**30.3.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**30.3.** (0.150g，86.65%)，MS (ES): 568.28 $[M+H]^+$。

【0464】 合成化合物**I-814**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-814** (0.120g，97.13%)，MS (**ES**): *m/z* 468.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.92%，對掌性HPLC：49.46%，49.90%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.58-7.56 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.86 (bs, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.62-3.57 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.50-3.45 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.21 (bs, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.78 (bs, 2H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.25 (bs, 2H), 1.12-1.09 (m, 1H)。

實例31：N-((1R,2R)-2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-1-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-902)、

N-((1S,2S)-2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-1-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-903).



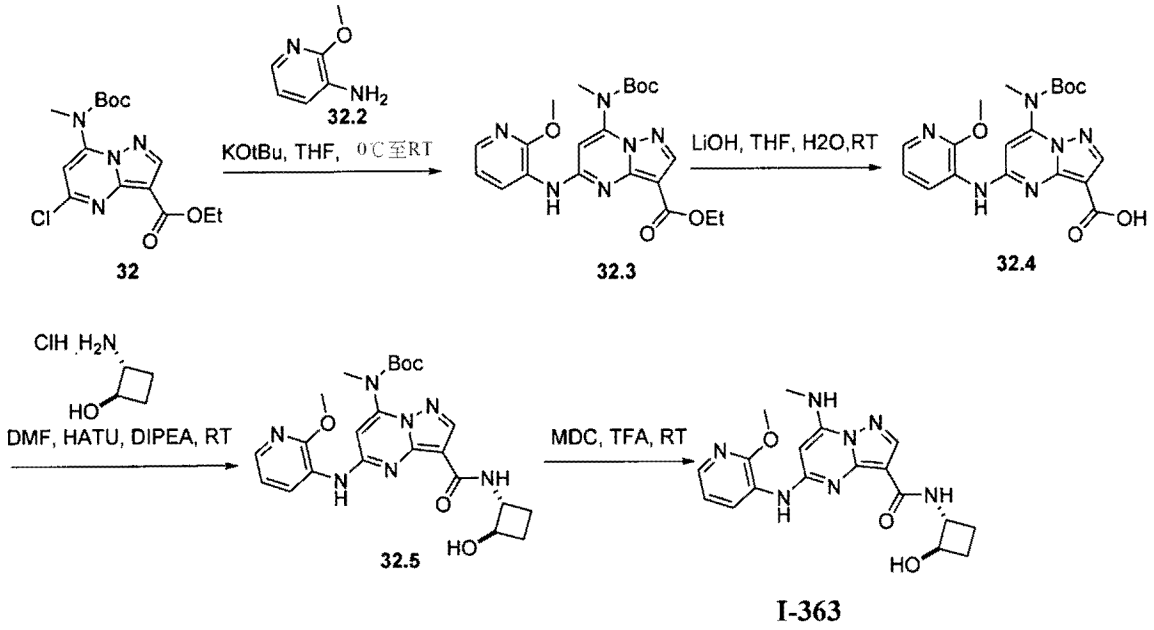
I-814 **I-902** **I-903 NDI**

【0465】 合成化合物**I-902**及**I-903.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)，0.1% DEA/MEOH (70-30)分離**I-814**之異構體(0.12g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.025g)。MS(ES): *m/z* 468.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.58%，HPLC純度：99.24%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.50-3.45 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17-1.97 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 1H)。

【0466】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.026g)。MS(ES): *m/z* 468.23 $[M+H]^+$, LCMS純度：100%，HPLC純度：99.27%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.57-7.56 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.50-3.45 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.16-1.97 (m,

4H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 1H)。

實例32：N-((1R,2R)-2-羥基環丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-363).



【0467】 合成化合物**32.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**32.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【0468】 合成化合物**32.3.** 在0℃下，向**32.** (0.500g，1.41mmol，1.0eq)及**32.2** (0.174g，1.41mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(2.8mL，2.82mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**32.3** (0.630g，96.22%)。MS (ES): *m/z* 442.48 $[M+H]^+$。

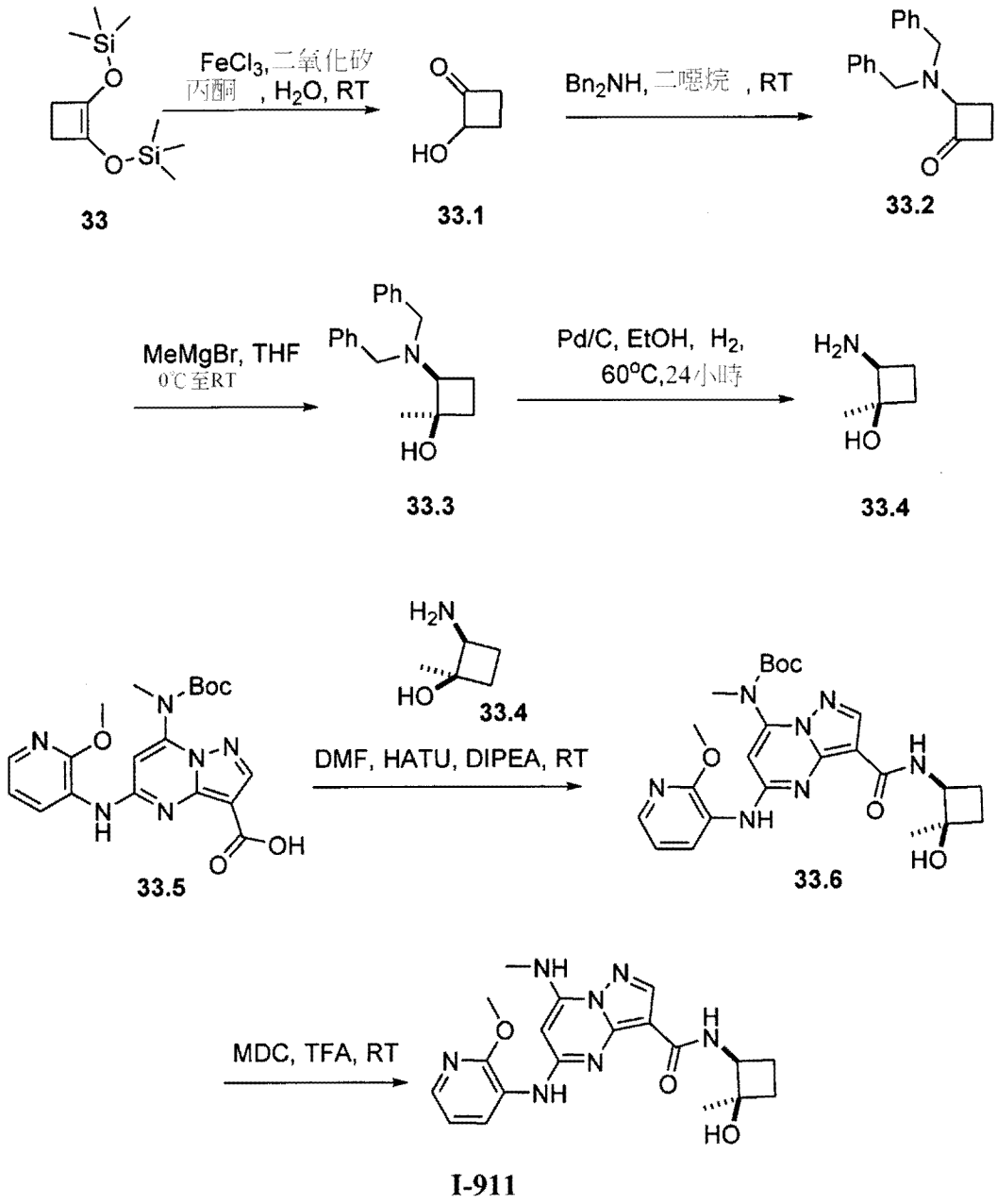
【0469】 合成化合物**32.4.** 向**32.3** (0.600g，1.36mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(20mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.312g，13.6mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得

到殘餘物。在10℃下，向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純**32.4** (0.400g，71.18%)。MS(ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

【0470】 合成化合物**32.5.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**32.5.** (0.160g，768.57%)。MS (ES): *m/z* 484.53 $[M+H]^+$。

【0471】 合成化合物**I-363.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-363** (0.105g，82.76%)。MS (ES): *m/z* 384.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.67%，HPLC純度：98.98%，對掌性HPLC純度：49.64%+49.66%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05-8.02 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.36-5.34 (d, 1 *J*=7.2Hz, 1H), 4.20-4.15 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.92-2.91(d, *J*=4.4Hz, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 1H), 1.24 (bs, 1H), 1.13-1.03 (m, 2H)。

實例33：N-(2-羥基-2-甲基環丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-911).



33 33.1 33.2 33.3 33.4 33.5 33.6 I-911

【0472】 合成化合物**33.1.** 向**33** (5g，21.70mmol，1.0 eq)於丙酮(10mL)及水(5mL)之混合物中之冷溶液中添加氯化鐵(III) (3.519g，21.70mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物20小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在10%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**33.1.** (1.0g，53.54%)。MS(ES): *m/z* 87.09 $[M+H]^+$。

【0473】 合成化合物**33.2.** 向**33.1** (1.0g，11.62mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷 (10mL)中之溶液中添加二苯基胺(3.93g，23.24mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在10%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**33.2** (1.2g，38.93%)。MS(ES): *m/z* 266.36 $[M+H]^+$。

【0474】 合成化合物**33.3.** 在0℃下，在氮氣條件下向**33.2** (1.2g，4.52mmol，1.0eq)於四氫呋喃(6mL)中之溶液中添加溴化甲基鎂(0.81g，6.78mmol，1.5eq)，保持1小時。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在5%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**33.3.** (0.8g，62.87%)。MS(ES): *m/z* 282.40 $[M+H]^+$。

【0475】 合成化合物**33.4.** 向**33.3** (0.5g，1.78mmol，1.0eq)於乙醇(4ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.070g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在92%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**33.4.** (0.111g，61.76%)。MS (ES): *m/z* 102.15 $[M+H]^+$。

【0476】 合成化合物**33.5.** 化合物係根據**實例32**之實驗方案合成，得到**33.5** (產率：71.18%)。MS(ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

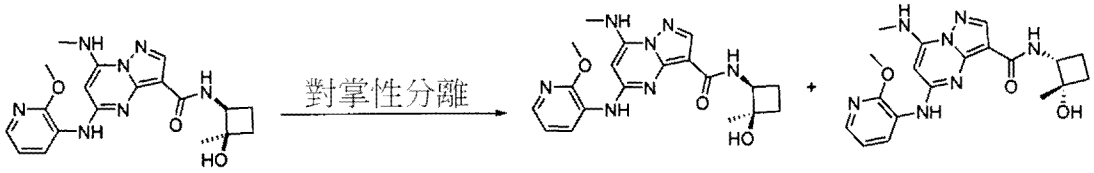
【0477】 合成化合物**33.6.** 化合物係使用通用程序A合成，得到

33.6. (0.15g，62.47%)，MS (ES): *m/z* 498.56 $[M+H]^+$。

【0478】 合成化合物**I-911**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-911** (0.11g，91.81%)，MS (ES): *m/z* 398.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.66%，對掌性HPLC：50%，50%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.82 (s, 1H), 8.71-8.69 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.11-7.08 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.93-2.92 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 4H)。

實例34：N-((1S,2R)-2-羥基-2-甲基環丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1015)，

N-((1R,2S)-2-羥基-2-甲基環丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1016).



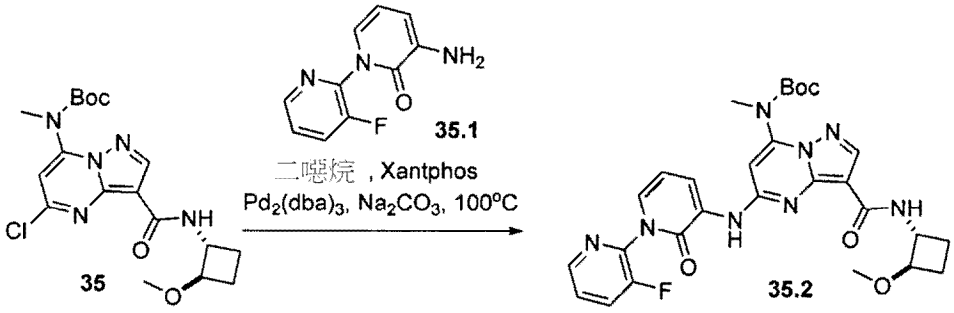
I-911 **I-1015** **I-1016**

【0479】 合成化合物**I-1015**及**I-1016.** 使用管柱CHIRALCEL OJ-H (250mm*4.6mm, 5μ)，0.1% _DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50)分離**I-911**之異構體(0.09g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.021g)。MS(ES): *m/z* 398.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.34%，HPLC純度：98.14%，對掌性HPLC純度：98.16%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.68-8.70 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97-7.99 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.90-7.92 (d,

J=8Hz, 1H), 7.84-7.85 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.29-4.31 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.92-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.76-1.86 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.14-1.16 (t, *J*=8Hz, 1H)。

【0480】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.023g)。MS(ES): *m/z* 398.25 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.44%，HPLC純度：97.70%，對掌性HPLC純度：97.97%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.63-8.65 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02-8.04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.82-7.83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.88-2.92 (m, 4H), 2.08-2.09 (t, *J*=4Hz, 1H), 1.73-1.84 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.14-1.16 (t, *J*=8Hz, 1H)。

實例35：5-((3'-氟-2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)-N-(2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-863).



I-863

【0481】 合成化合物**35.** 化合物係根據**實例30**之實驗方案合成，得

到**35.** (產率：57.95%)，MS (ES): *m/z* 410.16 $[M+H]^+$。

【0482】 合成化合物**35.1.** 化合物係根據**實例19**之實驗方案合成，得到**35.1.** (產率：80.70%)，MS (ES): *m/z* 206.29 $[M+H]^+$。

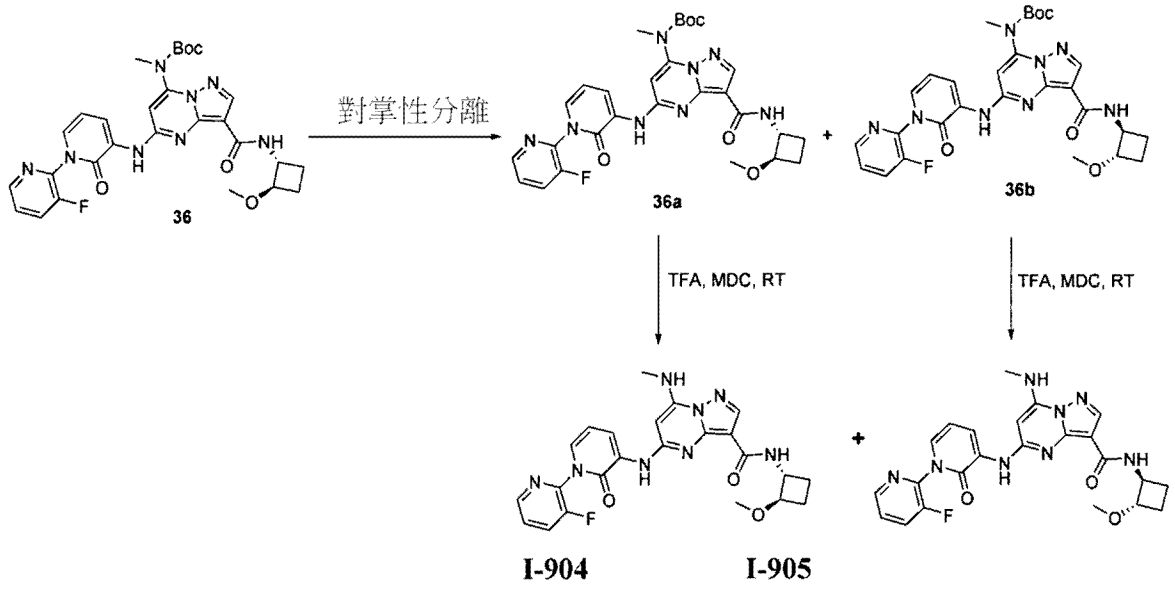
【0483】 合成化合物**35.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**35.2.** (0.150g，70.84%)，MS (ES): 579.24 $[M+H]^+$。

【0484】 合成化合物**I-863**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-863** (0.020g，60.46%)，MS (ES): *m/z* 479.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.97%，對掌性HPLC：49.85%，49.96%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.08 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.50-6.47 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.36-4.32 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.25 (bs, 1H)。

實例36：

5-((3'-氟-2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)-N-((1R,2R)-2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-904)，

5-((3'-氟-2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-905).



【0485】 合成化合物**36.** 化合物係根據**實例35**之實驗方案合成，得到**36.** (產率：70.84%)。MS (ES): *m/z* 579.24 $[M+H]^+$。

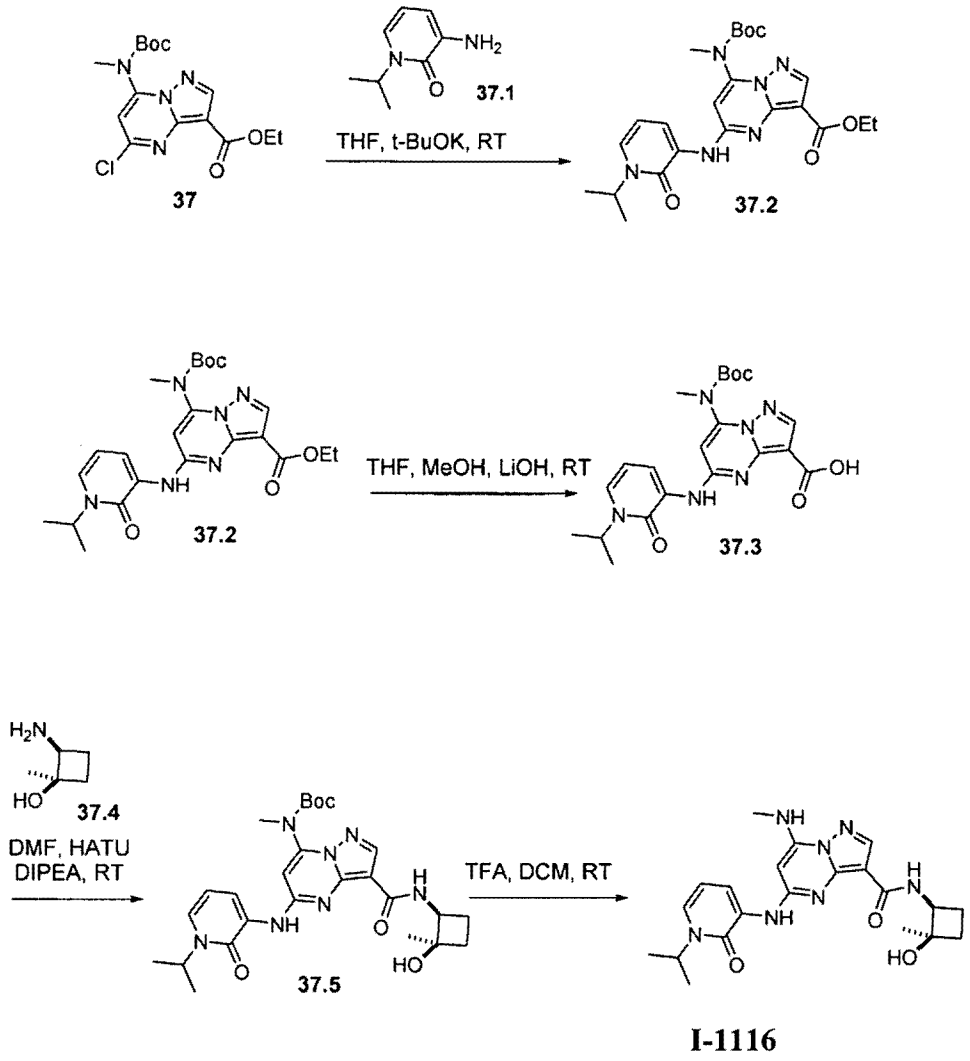
【0486】 合成化合物**36a**及**36b.** 使用管柱(CHIRALPAK IB 250mm*4.6mm, 5μ)且以0.1% _DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50)作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**36**之異構體(0.100g)，得到純溶離份-1(FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.041g)。MS(ES): *m/z* 579.50 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.043g)。MS(ES): *m/z* 579.50 $[M+H]^+$。

【0487】 合成化合物**I-904**及**I-905**：化合物係使用通用程序C合成，得到脫保護之FR-a (0.030g) MS (ES): *m/z* 479.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.30%，對掌性HPLC：98.50，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09-8.06 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 6.50-6.48 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.36-4.34 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H),

2.18-2.06 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.25 (s, 1H)。

及脫保護之FR-b (0.030g) MS (ES): *m/z* 479.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.33%，HPLC純度：98.61%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09-8.06 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 6.50-6.48 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.36-4.34 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.25 (s, 1H)。

實例37：N-(2-羥基-2-甲基環丁基)-5-((1-異丙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1116).



I-1116

【0488】 合成化合物**37.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**37**。**MS**(ES): *m/z* 355.11 $[M+H]^+$。

【0489】 合成化合物**37.2.** 在0℃下，向**37** (1.0g，2.81mmol，1.0eq)及**37.1** (0.512g，2.37mmol，1.2eq)於四氫呋喃(20mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(1M之四氫呋喃溶液) (5.6mL，5.62mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**37.2.** (0.820g，61.83%)。MS (ES): *m/z* 471.23 $[M+H]^+$。

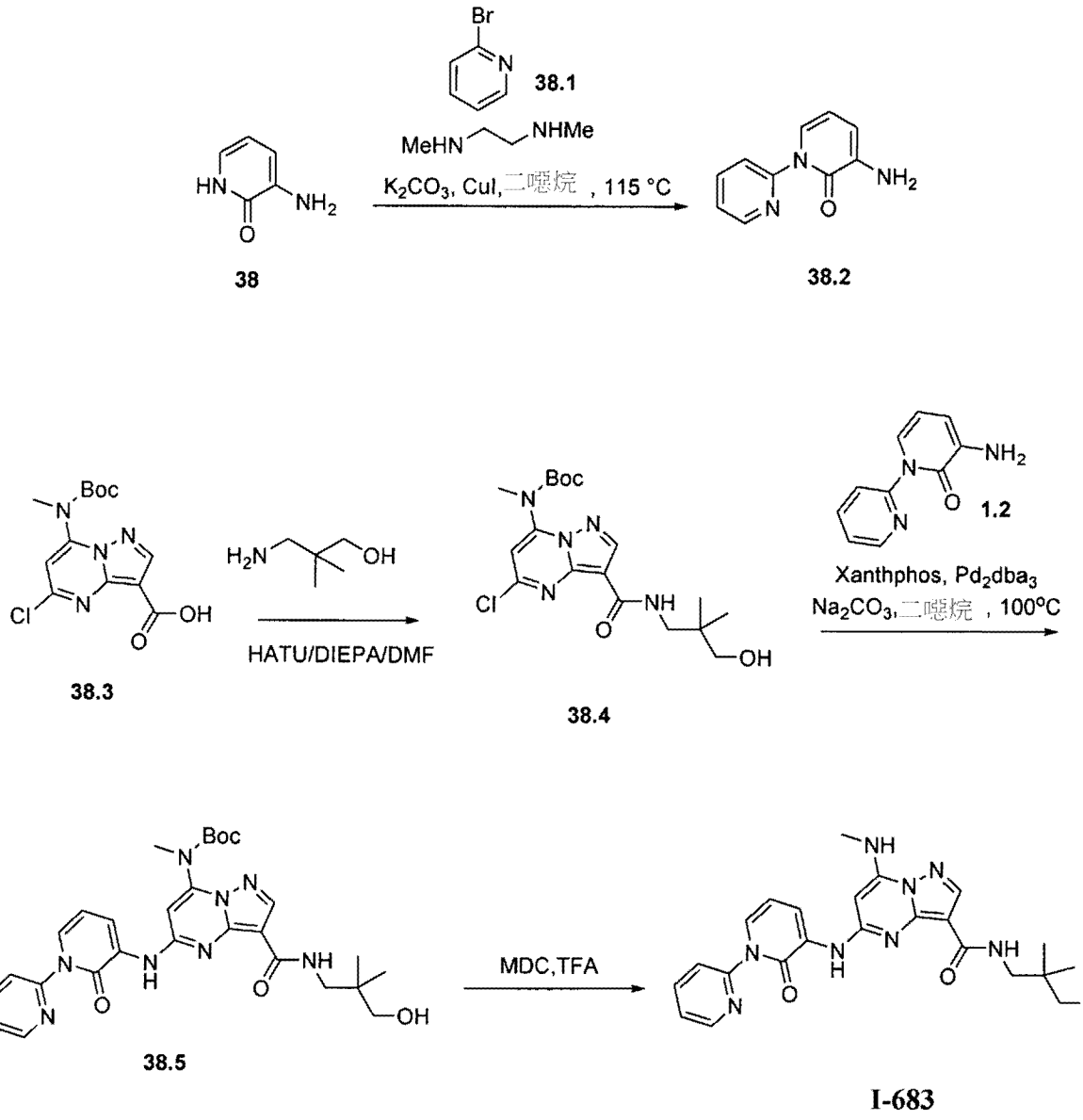
【0490】 合成化合物**37.3.** 向**37.2** (0.820g，1.74mmol，1.0eq)於甲

醇:四氫呋喃:水(15mL，2:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.417g，17.4mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下，向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**37.3.** (0.690g，89.48%)。MS(ES): *m/z* 443.20 $[M+H]^+$。

【0491】合成化合物**37.5.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**37.5.** (0.188g，79.13%)，MS (ES): *m/z* 526.27 $[M+H]^+$。

【0492】合成化合物**I-1116**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1116** (0.133g，87.39%)，MS (ES): *m/z* 426.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.88%，HPLC純度：98.90%，對掌性HPLC：49.74%，50.25%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.84 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.44-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.37-4.31 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.10 (bs, 1H), 1.81-1.77 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 1.78 (bs, 2H), 1.53 (bs, 2H), 1.37-1.35 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.24 (bs, 1H)。

實例38：N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-683).



【0493】 合成化合物**38.2.** 向**38** (2g，18.18mmol，1.0eq)於1, 4-二噁烷(40mL)中之溶液中添加**38.1** (7.2g，45.45mmol，2.5eq)。在氬氣氛圍下使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(7.5g，54.54mmol，3.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.640g，7.27mmol，0.4eq)及碘化銅(0.692g，3.636mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**38.2** (2g，產率：58.82%)。MS (ES):

m/z 188.20 $[M+H]^+$。

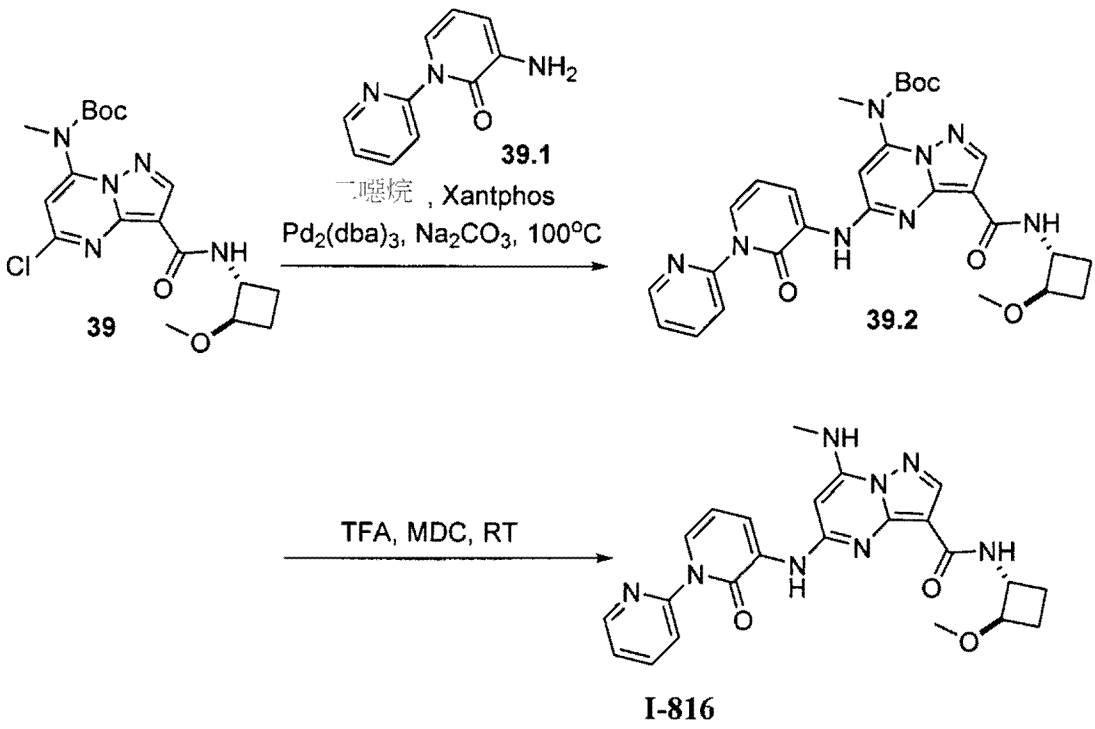
【0494】 合成化合物**38.3.** . 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**38.3.** (13.2g，71.67%)。^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHZ): 12.63 (s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

【0495】 合成化合物**38.4.** . 化合物係使用通用程序A合成，得到**38.4.** (0.15g，產率：59.80%)。MS (ES): *m/z* 412.88 $[M+H]^+$。

【0496】 合成化合物**38.5.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**38.5.** (0.07g，產率：51.25%)。MS (ES): *m/z* 563.63 $[M+H]^+$。

【0497】 合成化合物**I-683.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-683** (0.041g，88.65%)。MS(ES): *m/z* 463.50 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.74%，HPLC純度：98.50%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.65-8.64 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.03 (t, *J*=7.2Hz,1H), 7.96 (bs, 1H), 7.87-7.83 (t, *J*=9.2Hz, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.50-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.71 (bs, 1H), 3.28-3.27 (d, *J*=6Hz ,2H), 3.12 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 0.84 (bs, 6H)。

實例39：N-(2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-816).



【0498】 合成化合物**39.** 化合物係根據**實例30**之實驗方案合成，得到**39.** (產率：57.95%)，MS (ES): *m/z* 410.16 $[M+H]^+$。

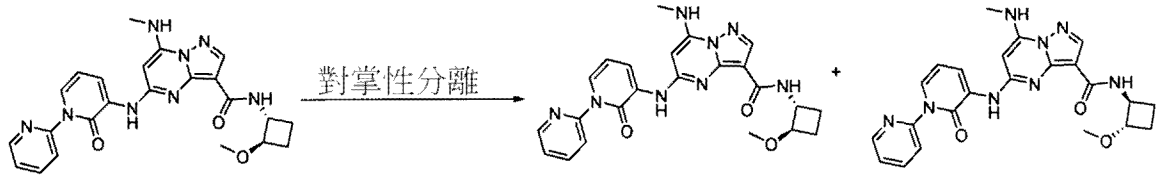
【0499】 合成化合物**39.1.** 化合物係根據**實例38**之實驗方案合成，得到**39.1.** (產率：58.82%), MS (ES): *m/z* 188.20 $[M+H]^+$。

【0500】 合成化合物**39.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**39.2.** (0.125g，60.93%)，MS (ES): 561.25 $[M+H]^+$。

【0501】 合成化合物**I-816**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-816** (0.105g，97.39%)，MS (ES): *m/z* 461.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.84%，HPLC純度：93.86%，對掌性HPLC：47.78%，51.75%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 9.06 (s, 1H), 8.66 (bs, 1H), 8.36-8.34 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 8.05-8.04 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.88-7.86 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.64-7.62 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 6.47-6.44 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s,

1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H)。

實例40：N-((1R,2R)-2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-908)，N-((1S,2S)-2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-909).



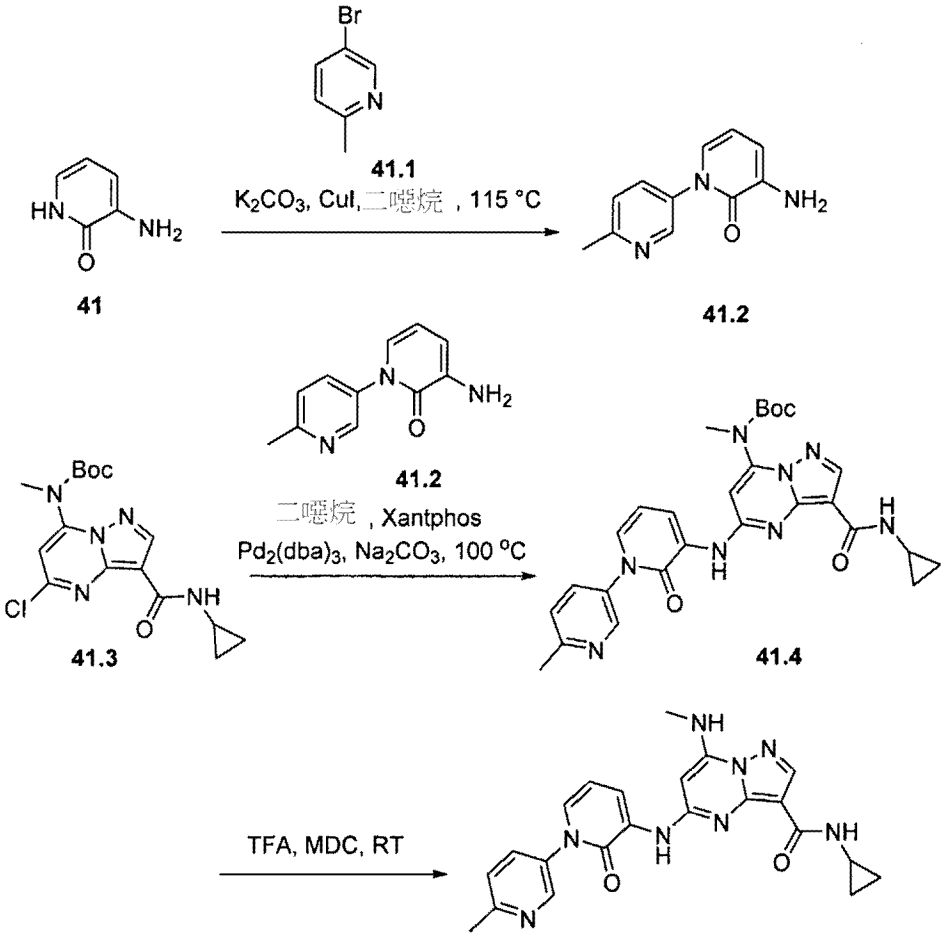
I-816 **I-908** **I-909**

【0502】合成化合物**I-908**及**I-909.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)，0.1% DEA_MEOH (70-30)分離**I-816**之異構體(0.105g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.025g)。MS(ES): *m/z* 461.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.70%，HPLC純度：99.53%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.65-7.63 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.48-6.45 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.76-3.74 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H)。

【0503】FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.026g)。MS(ES): *m/z* 461.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.64%，HPLC純度：95.06%，對掌性HPLC純度：98.21%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.66-8.65 (d,

J=3.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15-8.12 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.08-8.04 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.63-7.61(d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 6.48-6.45 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H)。

實例41：N-環丙基-5-((6'-甲基-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-765).



【0504】 合成化合物**41.2.** 向**41** (3.0g，17.44mmol，1eq)於1,4-二噁烷(150mL)中之溶液中添加**41.1** (2.30g，20.92mmol，1.2eq)。在氬氣氛圍下使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(6.0g，43.6mmol，

2.5eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.384g，4.36mmol，0.25eq)及碘化銅(0.497g，2.61mmol，0.15eq)。在115℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**41.2.** (1.56g，產率：44.45%)。MS (ES): *m/z* 202.09 $[M+H]^+$。

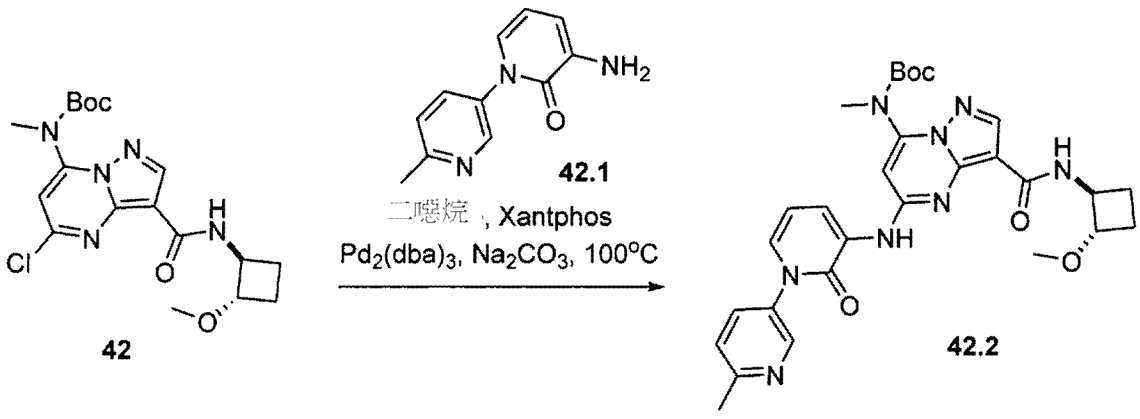
【0505】 合成化合物**41.3.** 化合物係根據**實例27**之實驗方案合成，得到**41.3.** (產率：57.16%)，MS (ES): *m/z* 366.82$[M+H]^+$。

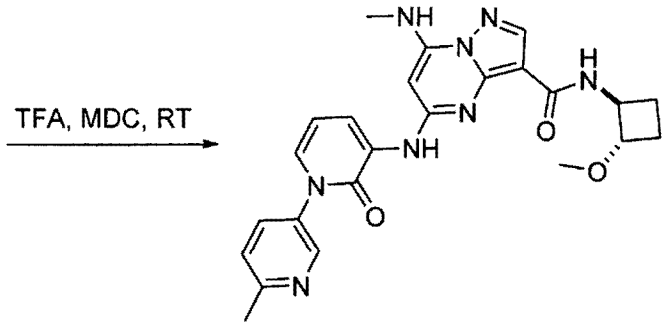
【0506】 合成化合物**41.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**41.4.** (0.070g，48.26%)，MS (ES): 531.24 $[M+H]^+$。

【0507】 合成化合物**I-765**：將**41.4** (0.070g，0.13mmol，1.0eq)於1.0ml二氯甲烷之混合物冷卻至0℃並將三氟甲磺酸(1mL)添加至其中且在相同溫度下攪拌混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到 **I-765** (0.040g，70.43%)，MS (ES): *m/z* 431.43 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.00%，HPLC純度：95.38%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.01 (s, 1H), 8.59-8.59 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.26-8.25 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.48-7.46(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.44-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 0.84-0.79 (m, 2H), 0.54 (bs, 2H)。

實例42：N-(2-甲氧基環丁基)-5-((6'-甲基-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-3-

基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(**I-843**).





I-843

【0508】 合成化合物**42.** 化合物係根據**實例30**之實驗方案合成，得到**42.** (產率：57.95%)，MS (ES): *m/z* 410.16 $[M+H]^+$。

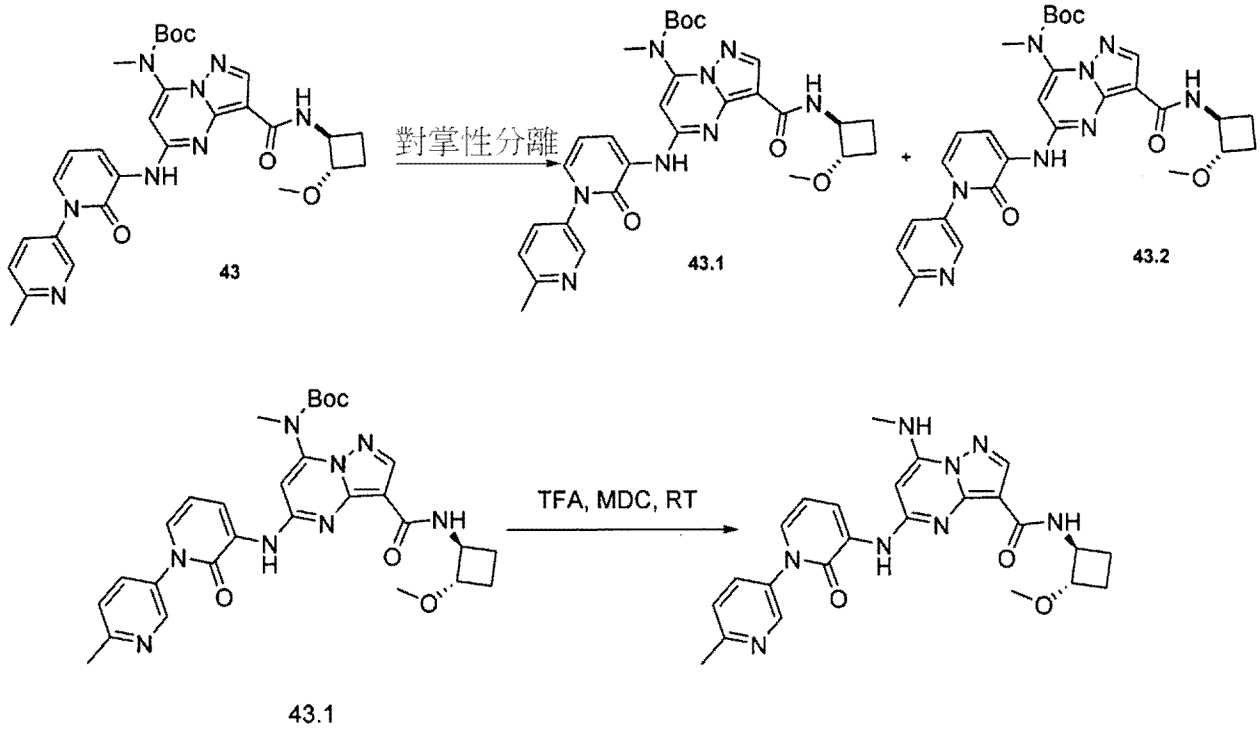
【0509】 合成化合物**42.1.** 化合物係根據**實例41**之實驗方案合成，得到**42.1.** (產率：44.45%)，MS (ES): *m/z* 202.09 $[M+H]^+$。

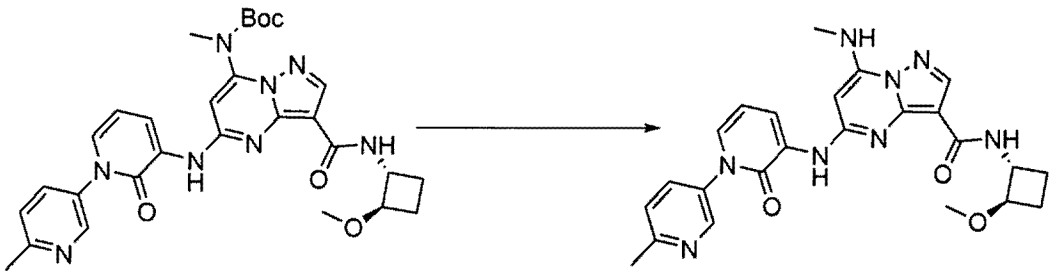
【0510】 合成化合物**42.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**42.2.** (0.150g，71.33%)，MS (ES): 575.27 $[M+H]^+$。

【0511】 合成化合物**I-843**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-843** (0.020g，69.20%)，MS (ES): *m/z* 475.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.78%，HPLC純度：97.44%，對掌性HPLC：46.90%，46.26%，^1H

NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.04 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.38-8.36 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.90-7.88 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 6.44-6.41 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.37-4.33 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 3.76-3.74 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.91 (bs, 3H), 2.58 (bs, 3H), 1.57-1.52 (t, *J*=9.6Hz, 2H), 1.45-1.40 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 1.25 (bs, 1H)。

實例43：N-((1S,2S)-2-甲氧基環丁基)-5-((6'-甲基-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-973)，N-((1R,2R)-2-甲氧基環丁基)-5-((6'-甲基-2-側氧基-2H-[1,3'-聯吡啶]-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-974).





43.2 **I-974**

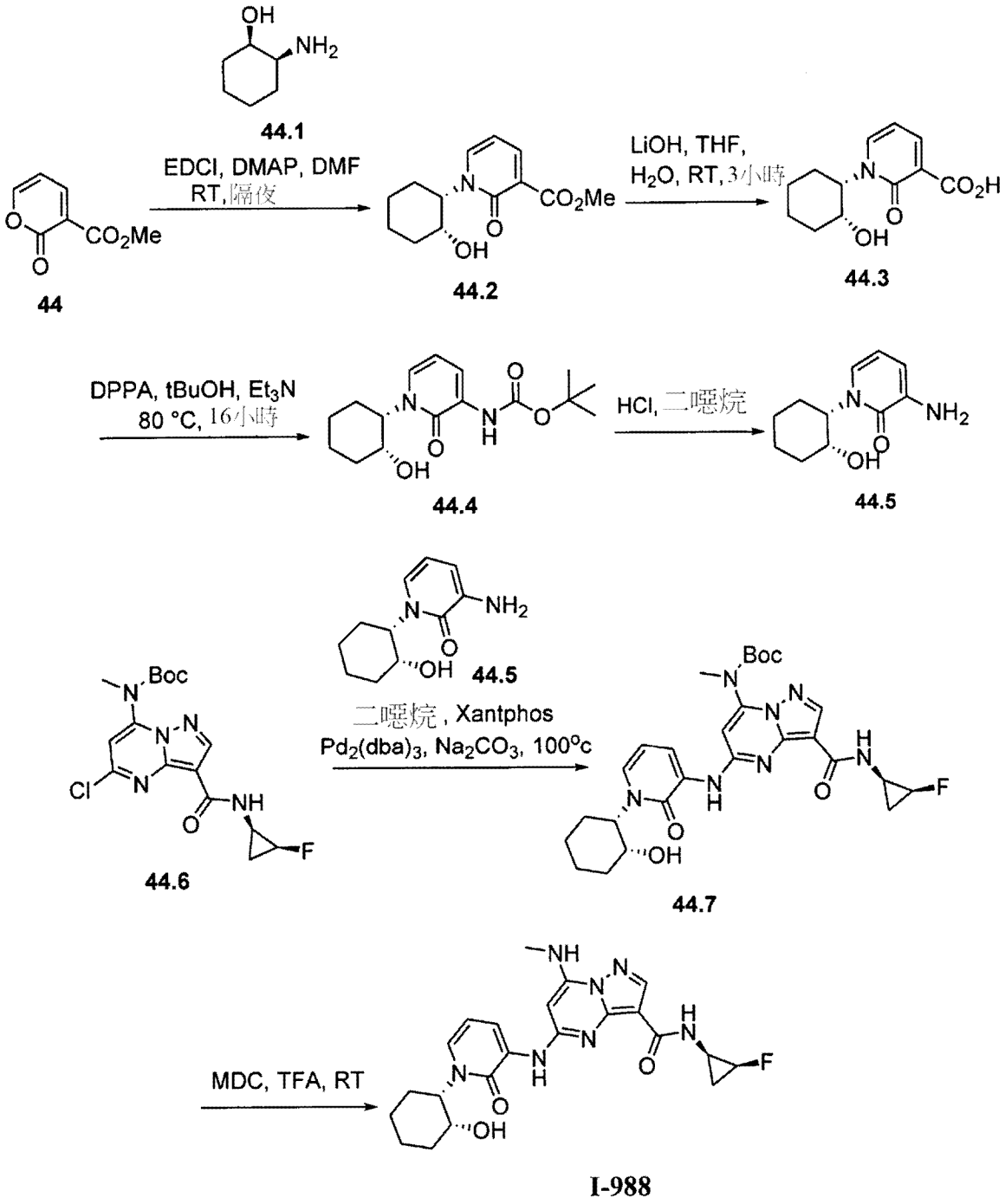
【0512】 合成化合物**43.** 化合物係根據實例**42**之實驗方案合成，得到**43.** (產率：67.75%)，MS (ES): *m/z* 565.25 $[M+H]^+$。

使用管柱 CHIRALCEL OJ-H (250mm*4.6mm, 5μ)，0.1% _DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50)分離**I-890**之異構體(0.09g)，得到純溶離份-1 **(43.1)**及溶離份-2 **(43.2)**。FR-1在30℃下減壓蒸發，得到純**43.1.** (0.040g)。MS(ES): *m/z* 575.64 $[M+H]^+$。FR-2在30℃下減壓蒸發，得到純**43.2.** (0.038g)。MS(ES): *m/z* 575.64 $[M+H]^+$。

【0513】 合成**I-973**及**I-974.** 化合物係使用通用程序C合成，得到脫保護之**43.1** (0.025g)。MS(ES): *m/z* 475.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.05%，對掌性HPLC純度：99.89%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.35-8.32 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 3H), 6.45-6.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.32-4.30 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.73-3.71 (d, J=8Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.93-2.91 (d, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.52-1.50 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.38-1.35 (t, *J*=12Hz, 1H), 1.27-1.25 (d, *J*=8Hz, 1H)；及脫保護之**43.2** (0.025g)。MS(ES): *m/z* 475.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.17%，對掌性HPLC純度：96.45%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.10(s, 1H), 8.35-8.33 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 3H), 7.51-7.49(m, 3H), 6.45-6.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.21 (s,

1H), 4.31-4.29 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.72-3.70 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.93-2.91 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.20(s, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.52-1.50 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.38-1.35 (t, *J*=12Hz, 1H), 1.27-1.25 (d, *J*=8Hz, 1H)。

【0514】 實例**44**：**N-((*1R,2S*)-2-**氟環丙基**)-5-((1-((*1S,2R*)-2-**羥基環已基**)-2-**側氧基**-1,2-**二氫吡啶**-3-**基**)**胺基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-988).**



【0515】 合成化合物**44.2.** 在0℃下，在氬氣下向**44.1** (5.0g，32.47 mmol，1.0eq)於*N,N*-二甲基甲醯胺(50mL)中之經攪拌溶液中一次性添加**44** (5.0g，32.47 mmol，1.0eq)，隨後二異丙基乙胺(6.3g，48.71 mmol，1.5eq)並在0℃下攪拌反應混合物3小時。在氬氣下添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(8.1g，42.21 mmol，1.3eq)且接著添加4-

二甲基胺基吡啶(1.0g，8.11 mmol，0.25eq)並在室溫下攪拌反應混合物隔夜。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，藉由管柱層析法純化且化合物在1.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**44.2** (4.3g，52.76%)。MS(ES): *m/z* 252.42 $[M+H]^+$。

【0516】 合成化合物**44.3.** 向**44.2** (1.5g，5.98 mmol，1.0eq)於四氫呋喃(45mL)中之經攪拌溶液中添加甲醇(16.5mL)及單水合氫氧化鋰(1.1g，25.71 mmol，4.5eq)於水(22 mL)中之溶液並在室溫下攪拌反應混合物3小時。真空濃縮反應混合物，並在0℃下藉由緩慢添加1N鹽酸將殘餘物調至pH 3。藉由過濾收集沈澱並乾燥，得到純化合物**44.3** (0.90 g，48.06%)。MS(ES): *m/z* 238.45 $[M+H]^+$。

【0517】 合成化合物**44.4.** 在N_2下，在80℃下將**44.3** (0.90g，3.80 mmol，1.0eq)、第三丁醇(11mL)、疊氮磷酸二苯酯(1.5g，5.32 mmol，1.4 eq)及三乙胺(540 mg，5.32 mmol，1.4eq)之經攪拌混合物加熱18小時。減壓蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水洗滌有機溶液。有機相經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗品。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**44.4** (0.70g，59.82%)。MS(ES): *m/z* 309.45 $[M+H]^+$。

【0518】 合成化合物**44.5.** 在N_2下，在0℃下向**44.4** (0.70g，2.27 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加4 M HCl之二噁烷溶液(5mL)並在室溫下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**44.5** (0.40g，72.11%)。MS(ES): *m/z* 209.32 $[M+H]^+$。

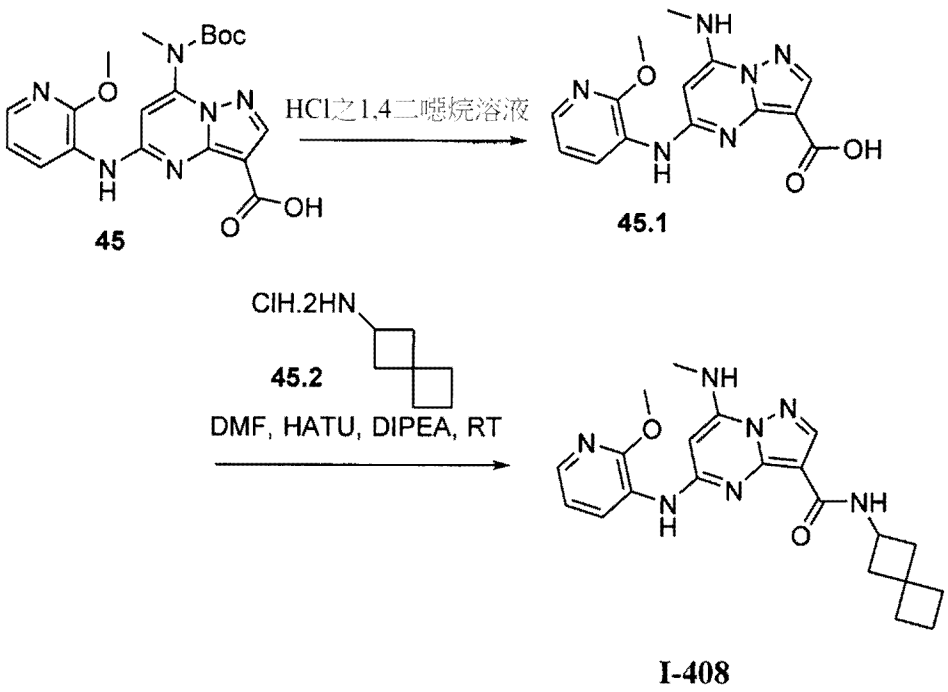
【0519】 合成化合物**44.6.** 化合物係根據**實例19**之實驗方案合成，

得到**44.6** (產率：51.08%)。MS (ES): *m/z* 384.81 $[M+H]^+$。

【0520】 合成化合物**44.7.** 向**44.5** (0.077g，0.313 mmol，1.2eq)及**44.6** (0.100g，0.261 mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(7mL)中之脫氯混合物中添加碳酸鈉(0.083g，0.783 mmol，3.0eq)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(0.015g，0.026 mmol，0.1eq)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.012g，0.013 mmol，0.05eq)並在100℃下攪拌反應混合物5小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並過濾。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由combi flash，使用2%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**44.7** (0.100g，69.90%)。MS(ES): *m/z* 556.41 $[M+H]^+$。

【0521】 合成化合物**I-988.** 在N_2下，在0℃下向**44.7** (0.100g，0.180 mmol)於二氯甲烷(2mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加4 M HCl之二噁烷溶液(2mL)並在室溫下攪拌反應混合物2小時。在真空下移除溶劑，且固體殘餘物用飽和碳酸鈉水溶液濕磨。藉由過濾收集灰白色沈澱並乾燥，得到**I-988** (0.040g，48.10%)。MS(ES): *m/z* 456.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.70%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 -8.12 (d, *J*= 7.6Hz, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.39-7.37 (d, *J*= 6.8Hz, 1H), 6.27-6.22 (m, 2H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 3.95 (bs, 1H), 2.99 (bs, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.55-1.39 (m, 3H), 1.31-1.16 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 2H)。

實例45：5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)-N-(螺[3.3]庚-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-408).



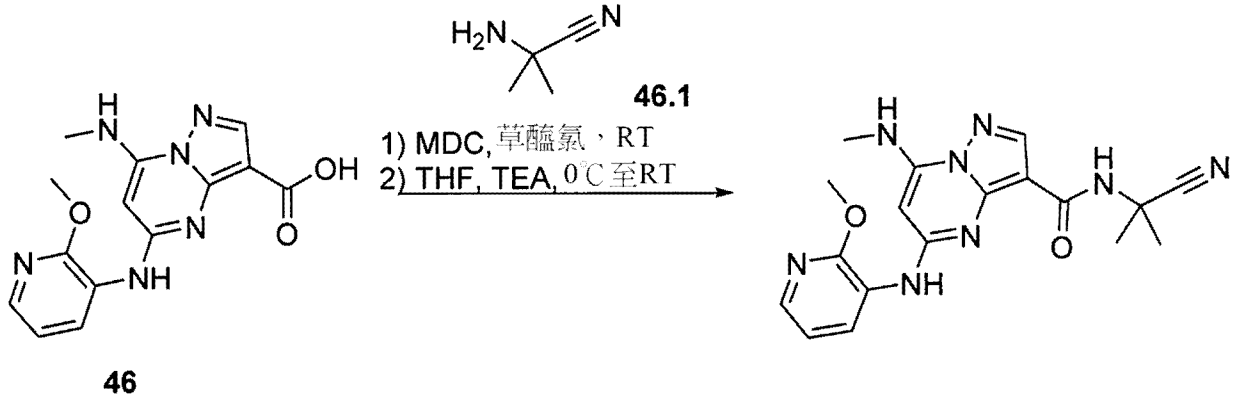
【0522】 合成化合物**45.** 化合物係根據**實例32**之實驗方案合成，得到**45.** (產率：71.18%)，MS (ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

【0523】 合成化合物**45.1.** 向**45** (0.150g，0.36mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(3mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**45.1** (0.110g，100%)。MS (ES): *m/z* 315.38 $[M+H]^+$。

【0524】 合成化合物**I-408.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**I-408** (0.04g，27.8%)。MS (ES): *m/z* 410.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.15%，HPLC純度：96.75%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.58-2.55 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H)。

實例46：N-(2-氰基丙-2-基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)-

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-476).



46

I-476

【0525】 合成化合物**46.** 化合物係根據實例**45**之實驗方案合成，得到**46.** (產率：100%)。MS (ES): *m/z* 315.38 $[M+H]^+$。

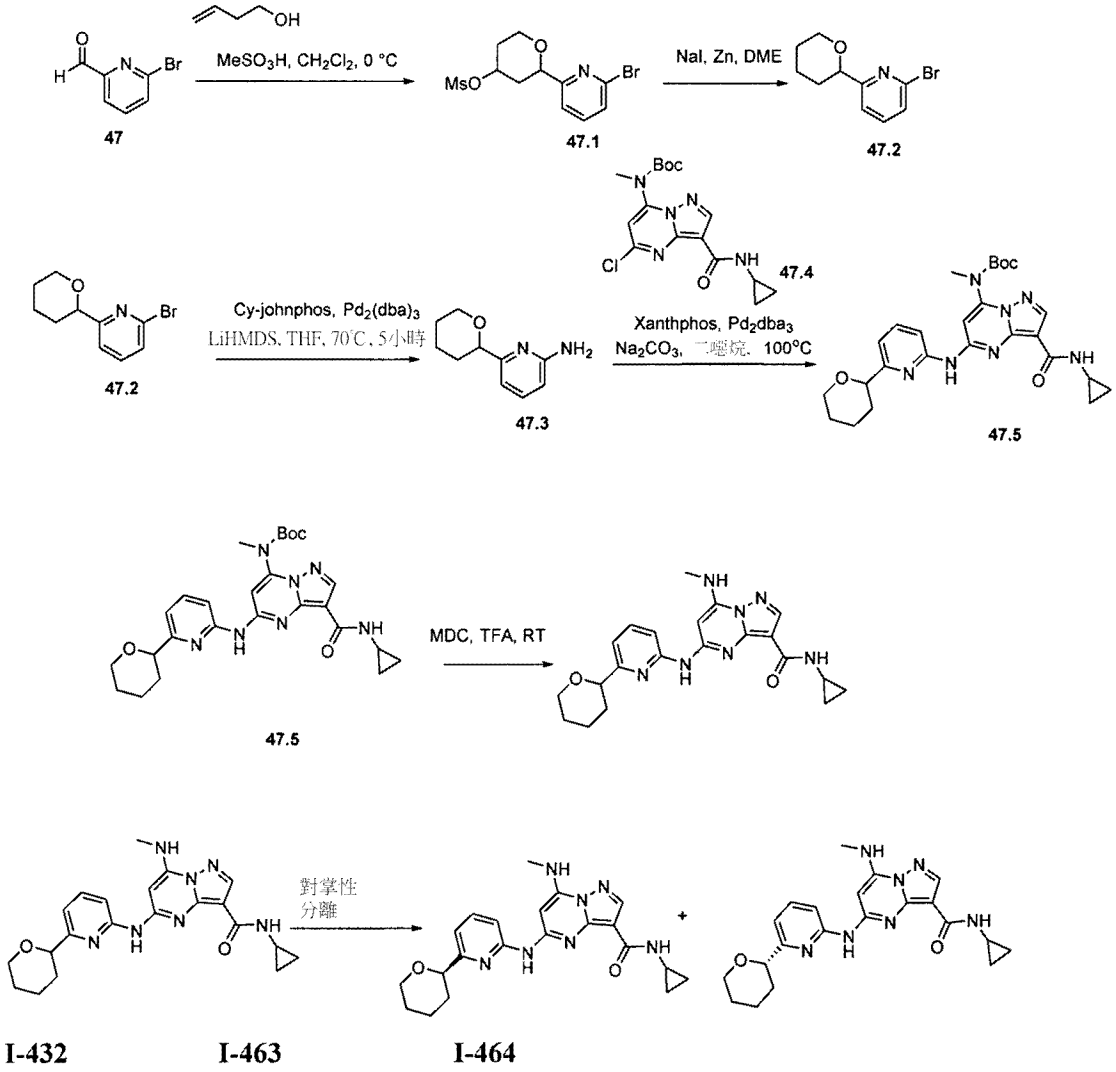
【0526】 合成化合物**I-476.** 在0℃下向**46** (0.35g，1.0eq)於二氯甲烷(4mL)中之溶液中添加草醯氯(0.279g，2.22mmol，2.0eq)，隨後添加N,N-二甲基甲醯胺(催化量)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物並在0℃下添加於四氫呋喃(5mL)中之**46.1** (0.280g，3.33mmol，3.0eq)、三乙胺(0.699g，5.55mmol，5.0eq)並攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗品，用乙醚濕磨，得到**I-476.** (0.28g，7.0%)，MS(ES): *m/z* 381.31 $[M+H]^+$ LCMS純度：96.33%，HPLC純度：97.85%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.97-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=3.6Hz, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.58 (s, 6H)。

實例47：N-環丙基-7-(甲基胺基)-5-((6-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-2-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-432)，

(R)-N-環丙基-7-(甲基胺基)-5-((6-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-2-基)胺基)

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-463)及

(S)-N-環丙基-7-(甲基胺基)-5-((6-(四氫-2H-哌喃-2-基)吡啶-2-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-464).



【0527】 合成化合物**47.1** 向**47** (0.2g，1.075mmol，1.0 eq)於無水二氯甲烷(5mL)中之溶液中添加丁-3-烯-1-醇(0.077g，1.075mmol，2.0eq)，隨後添加 甲烷磺酸(0.7mL)並在0℃下攪拌3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**47.1** (0.25.g，

69.16%)。MS(ES): *m/z* 337.20 $[M+H]^+$。

【0528】合成化合物**47.2.** 在室溫下，向**47.1** (0.240g，0.711mmol，1.0 eq)於二甲氧基乙烷(10mL)中之溶液中添加鋅(0.231g，3.5 mmol，5.0eq)及碘化鈉(1.58g，10.66mmol，15eq)。在80℃下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸二乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**47.2** (0.12g，57.86%)。MS(ES): *m/z* 243.12 $[M+H]^+$。

【0529】合成化合物**47.3.** 在氬氣氛圍下，使**1** (0.125g，0.52mmol，1.0eq)於四氫呋喃(5mL)中之溶液脫氣10分鐘，接著添加(2-聯苯)二環己基膦基(0) (0.009g，0.025mmol，0.05eq)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.047g，0.052mmol，0.1eq)，再脫氣5分鐘。接著，在0℃下將雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(0.10mL，0.104mmol，2.00eq)添加至反應混合物中。在60℃下攪拌反應45分鐘。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用3%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**47.3** (0.09g，97.81%)。MS(ES): *m/z* 179.2 $[M+H]^+$。

【0530】合成化合物**47.4.** 化合物係根據**實例27**之實驗方案合成，得到**47.4** (產率：57.16%)，MS (ES): *m/z* 366.82 $[M+H]^+$。

【0531】合成化合物**47.5.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**47.5.** (0.150g，26.34%) MS(ES): *m/z* 508.60 $[M+H]^+$。

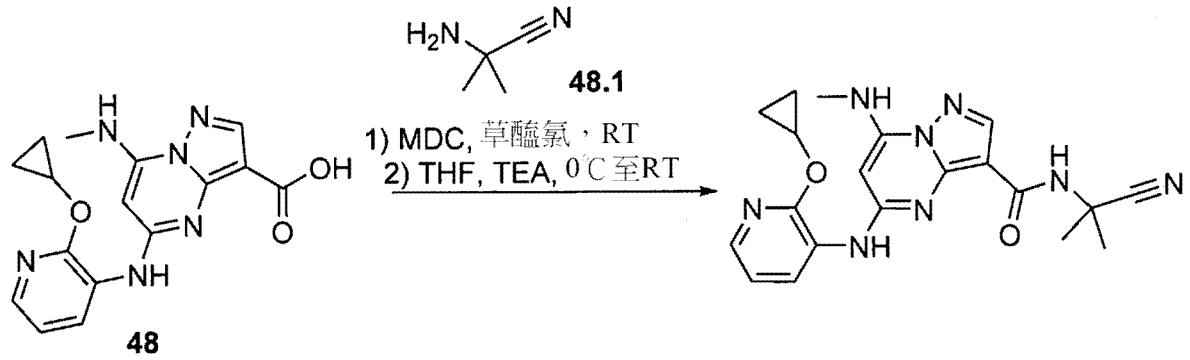
【0532】合成化合物**I-432.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-**

432. (0.120g，99.06%)。MS(ES): *m/z* 408.48 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.06%，HPLC純度：96.46%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.97 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.04 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.76-7.72 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.06-7.04 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.34-4.32 (d, *J*=10Hz, 1H), 4.07-4.04 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.04-2.02(d, *J*=11.26Hz, 1H), 1.91-1.88 (d, *J*=12.8Hz, 1H), 1.65-1.49 (m, 4H),. 0.80-0.75 (m, 2H), 0.56-0.55 (m, 2H)，

【0533】合成化合物**I-463**及**I-464.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)且以含0.1% DEA之甲醇及異丙醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-432**之異構體(0.8g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.026g)。MS(ES): *m/z* 408.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.89%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.97 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.04 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.76-7.72 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.06-7.04 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.34-4.32 (d, *J*=10Hz, 1H), 4.07-4.04 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.04-2.02 (d, *J*=11.26Hz, 1H), 1.91-1.88 (d, *J*=12.8Hz, 1H), 1.65-1.49 (m, 4H), 0.80-0.75 (m, 2H)。 0.56-0.55 (m, 2H)。 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.028g)。MS(ES): *m/z* 406.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.48%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.97 (s, 1H), 8.21

(s, 1H), 8.05-8.04 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.76-7.72 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.06-7.04 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.34-4.32 (d, *J*=10Hz, 1H), 4.07-4.04 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.04-2.02 (d, *J*=11.26Hz, 1H), 1.91-1.88 (d, *J*=12.8Hz, 1H), 1.65-1.49 (m, 4H), 0.80-0.75 (m, 2H) 0.56-0.55 (m, 2H)。

實例48：N-(2-氰基丙-2-基)-5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-492).



【0534】 合成化合物**48.** 化合物係根據**實例47**之實驗方案合成，得到**48.** (產率：90.59%)。MS (ES): *m/z* 341.1 $[M+H]^+$。

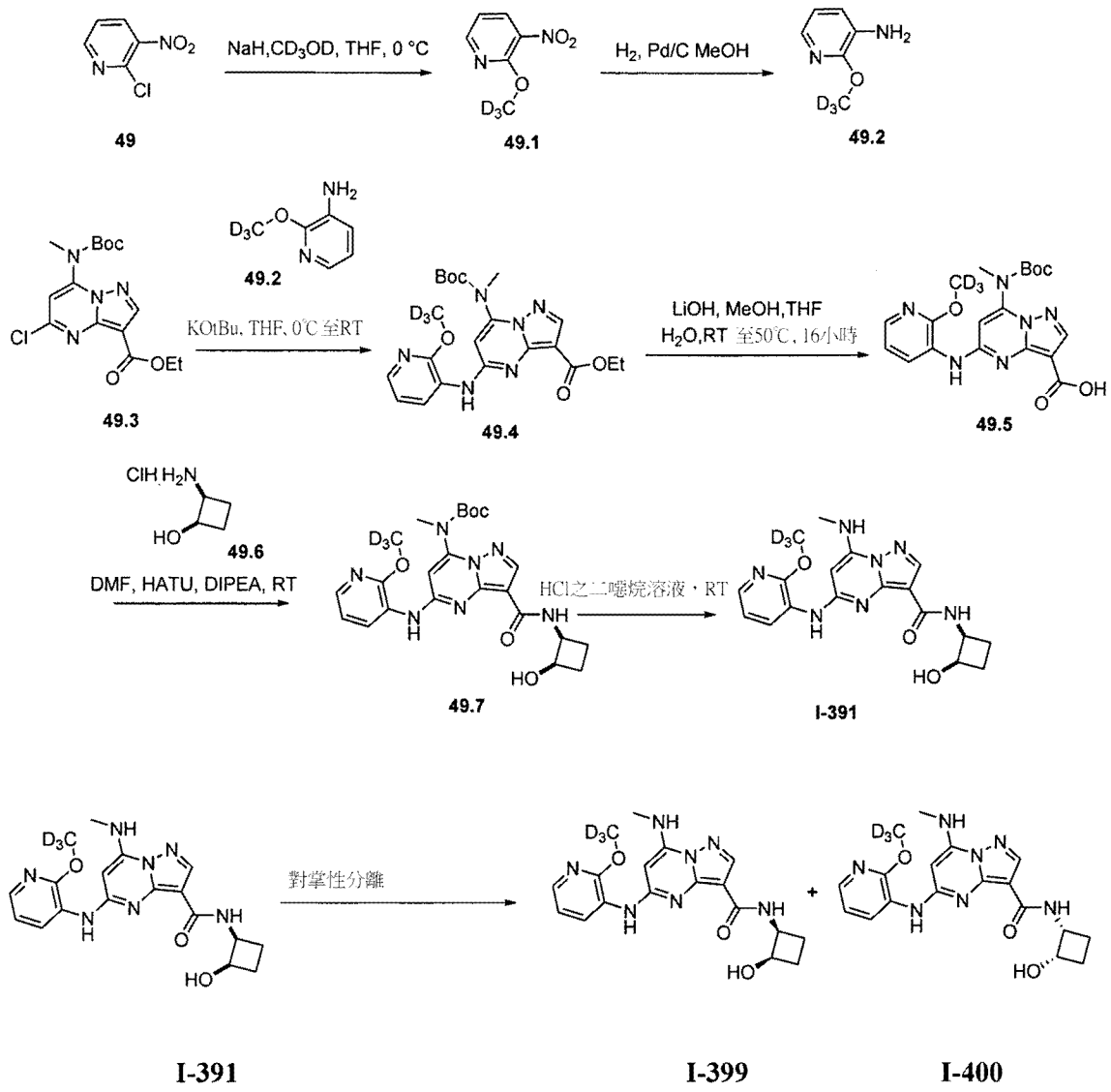
【0535】 合成化合物**I-492.** 在0℃下，向**48.** (0.2g，0.58mmol，1.0eq)於二氯甲烷(3mL)中之溶液中添加草醯氯(0.149g，1.16mmol，2.0eq)，隨後添加N,N-二甲基甲醯胺(催化量)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物並在0℃下添加於四氫呋喃(4ml)中之**48.1** (0.097g，1.16mmol，2.0eq)、三乙胺(0.292g，2.9mmol，5.0eq)並攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫

酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗品，用乙醚濕磨，得到**I-492.** (0.28g，11.72%)，MS(ES): *m/z* 407.67 $[M+H]^+$ LCMS純度：95.01%，HPLC純度：97.29%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.79 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.04-4.01 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.35-7.32 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.59 (s, 6H), 0.79-0.74 (m, 2H), 0.68 (bs, 2H)。

實例49：N-(2-羥基環丁基)-5-((2-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-391)，

N-((1S,2R)-2-羥基環丁基)-5-((2-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-399)及

N-((1R,2S)-2-羥基環丁基)-5-((2-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-400).



49 **49.1** **49.2** **49.3** **49.4** **49.5** **49.6** **49.7** **I-391** **I-391** **I-399** **I-400**

【0536】合成化合物**49.1.** 在氮氣下，向**49** (1g，6.31mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.505g，12.62mmol，2.0eq)並攪拌20分鐘，隨後添加四氘甲醇(0.250g，6.94mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在13%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**49.1** (0.900g，90.80%)，MS(ES): *m/z* 158.14 $[M+H]^+$。

【0537】合成化合物**49.2.** 向**49.1** (0.900g，5.73mmol，1.0eq)於甲

醇(10mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.400g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**49.2** (0.650g，89.25%)。MS (ES): *m/z* 128.16 $[M+H]^+$。

【0538】 合成化合物**49.3.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**49.3** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【0539】 合成化合物**49.4.** 在0℃下，向**49.3** (0.600g，1.69mmol，1.0eq)及**49.2** (0.215g，1.69mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(1M之四氫呋喃溶液) (3.3mL，3.38mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**49.4.** (0.59g，78.31%)。MS (ES): *m/z* 446.40 $[M+H]^+$。

【0540】 合成化合物**49.5.** 向**49.4** (0.590g，1.32mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(8mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.554g，13.2 mmol，10eq)。在50℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**49.5** (0.380g，68.74%)。MS(ES): *m/z* 418.44 $[M+H]^+$。

【0541】 合成化合物**49.7.** 向**49.5** (0.190g，0.455mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中之溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(0.345g，0.91mmol，2.0eq)

並在室溫下攪拌15分鐘。向其中添加二異丙基乙胺(0.4mL，2.275mmol，5.0eq)，隨後添加**49.6** (0.113g，0.910mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%二氯甲烷/甲醇中溶離，得到**49.7** (0.145g，65.48%)。MS(ES): *m/z* 487.5 $[M+H]^+$。

【0542】合成化合物**I-391.** 在0℃下，向**49.7** (0.145g，0.298mmol，1.0eq)於二氯甲烷(5mL)中之冷卻溶液中逐滴添加鹽酸之二噁烷溶液(4mL)。在室溫下攪拌反應30-50分鐘。反應完成後，減壓濃縮反應混合物。向殘餘物中添加飽和碳酸氫鹽溶液並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**I-391** (0.100g，86.83%)。MS (ES): *m/z* 387.23 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95%，對掌性HPLC：47.49%及48.37%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.66-8.64 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.08-705 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.27-5.26 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.29 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=5.2Hz, 3H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H)。

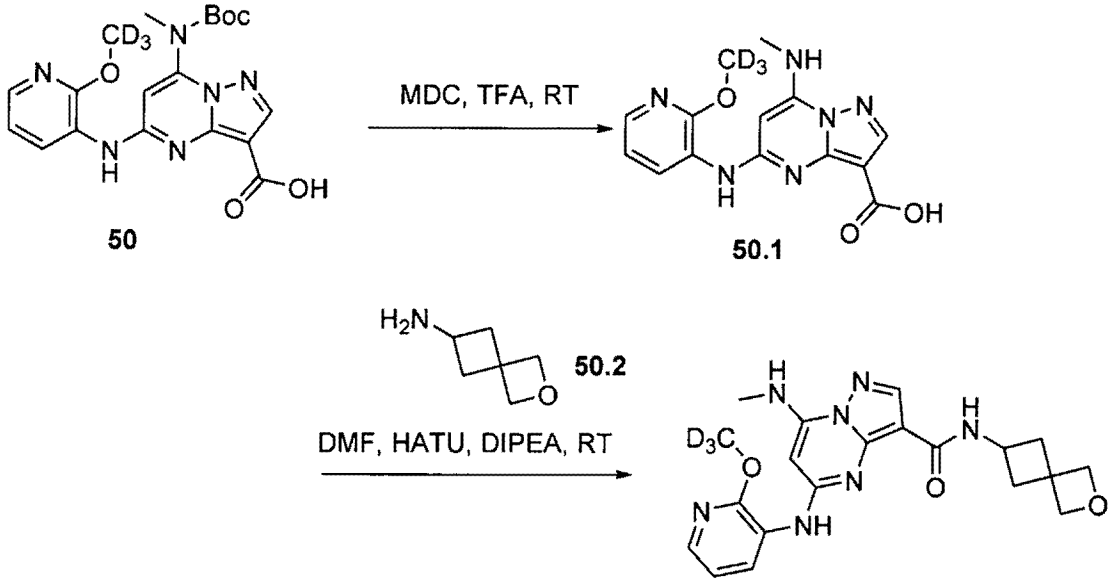
【0543】使用管柱(CHIRALPAK IC (250mm*4.6mm, 5μ))，以含0.1% DEA之IPA:ACN (50:50)作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-391**之異構體(0.085g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。

FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.025g)。MS(ES): *m/z* 387.2

$[M+H]^+$，LCMS純度：95.12%，HPLC純度：96.61%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.08-705 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.26-5.25 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.30 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=5.2Hz, 3H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H)。

FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.025g)。MS(ES): *m/z* 387.2 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.16%，HPLC純度：96.61%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.68-8.66 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.27-5.26 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.30 (bs, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H)。

實例50：5-((2-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)-N-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-417).



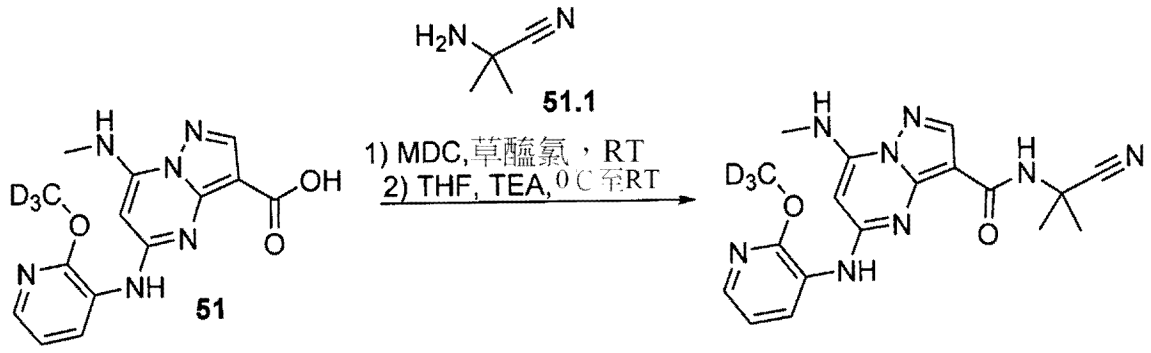
I-417

【0544】 合成化合物**50.** 化合物係根據**實例49**之實驗方案合成，得到**50.** (產率：68.74%)。MS (ES): *m/z* 418.44 $[M+H]^+$。

【0545】 合成化合物**50.1.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**50.1.** (0.148g，77.88%)，MS (ES): 318.13 $[M+H]^+$。

【0546】 合成化合物**I-417**：化合物係使用通用程序A合成，得到**I-417** (0.030g，32.97%)，MS (ES): *m/z* 413.23 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.07%，HPLC純度：98.17%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.51 (s, 2H) 4.24-4.18 (m, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.51 (bs, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 1H)。

實例51：N-(2-氰基丙-2-基)-5-((2-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-493).

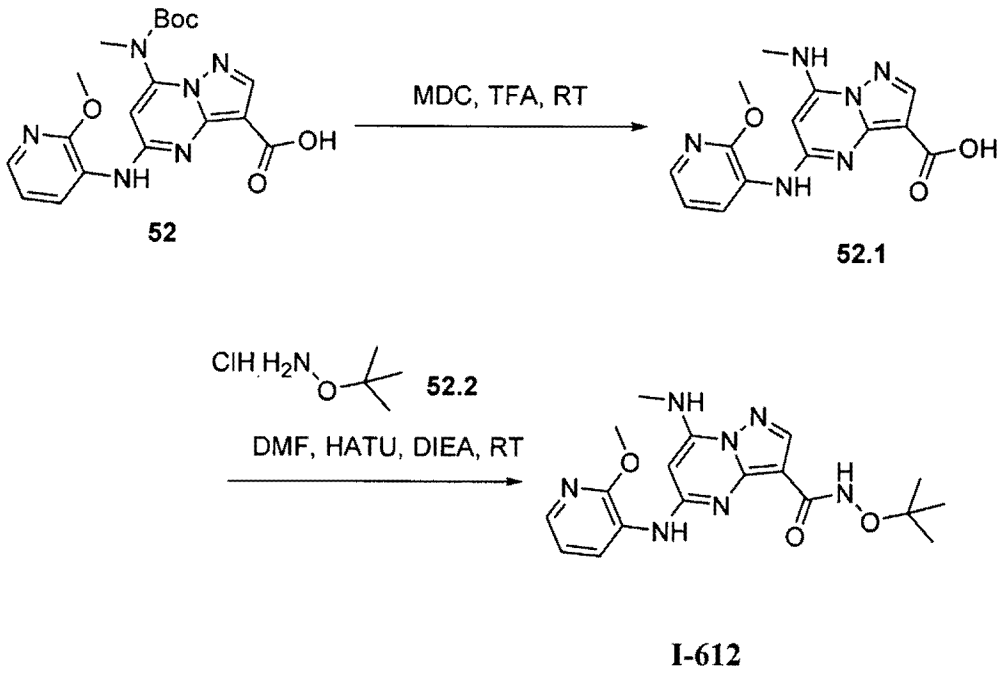


I-493

【0547】 合成化合物**51.** 化合物係根據**實例50**之實驗方案合成，得到**51.** (產率：77.88%)。MS (ES): *m/z* 318.13 $[M+H]^+$。

【0548】 合成化合物**I-493.** 在0℃下向**51.** (0.2g，0.63mmol，1.0eq)於二氯甲烷(4mL)中之溶液中添加草醯氯(0.162g，1.26mmol，2.0eq)，隨後添加N,N-二甲基甲醯胺(催化量)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物並在0℃下添加於四氫呋喃(5ml)中之**51.1** (0.158g，1.89mmol，3.0eq)、三乙胺(0.406g，3.15mmol，5.0eq)並攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗品，用乙醚濕磨，得到**I-493.** (0.26g，10.76%)，MS(ES): *m/z* 384.45 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.60%，HPLC純度：98.08%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.60 (s, 6H)。

實例52：N-(第三丁氧基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-612).



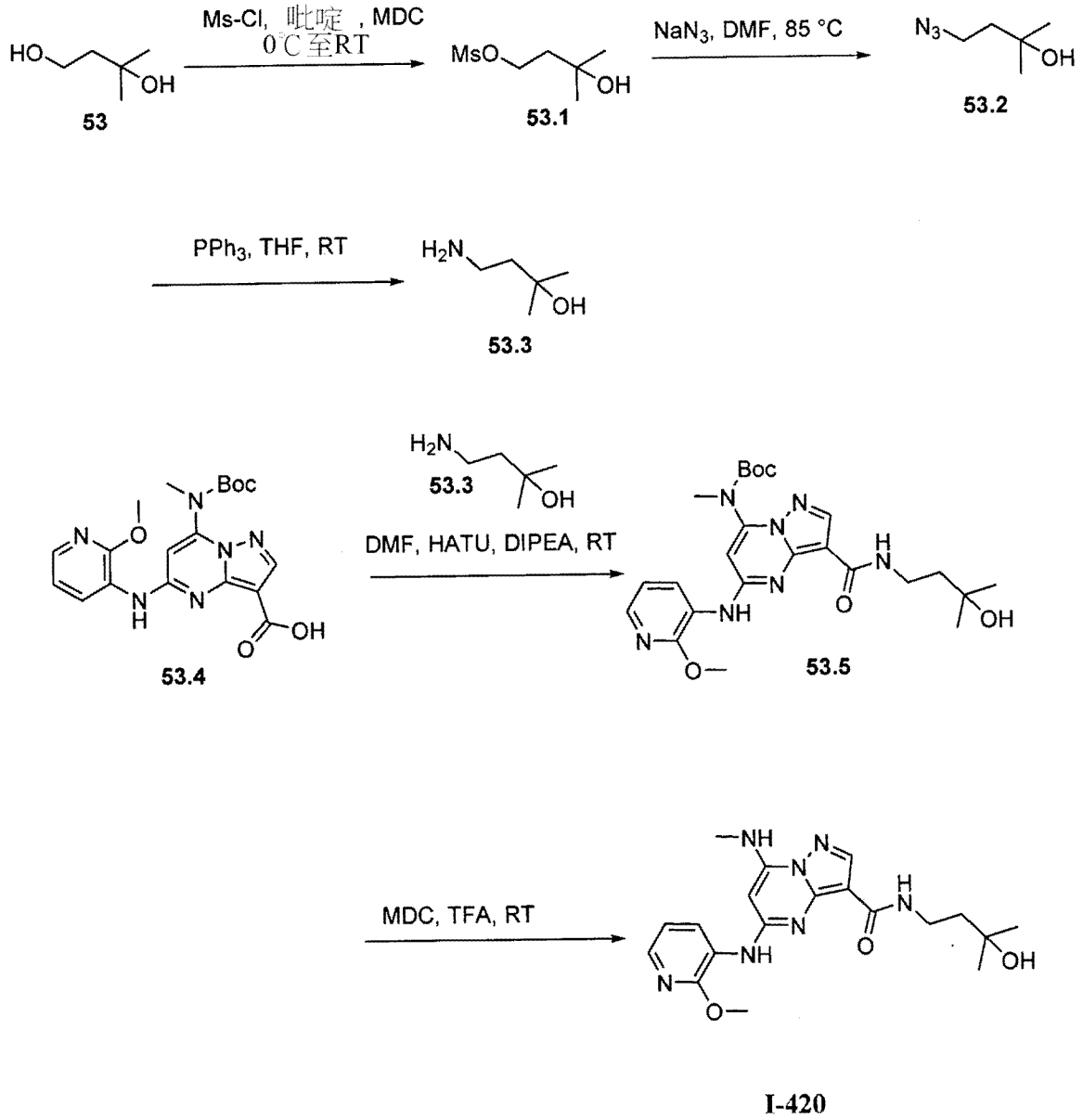
I-612

【0549】 合成化合物**52.** 化合物係根據**實例32**之實驗方案合成，得到**52.** (產率：71.18%)，MS (ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

【0550】 合成化合物**52.1.** 將化合物**1**(0.200g，0.483mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(6mL)中並將三氟乙酸(1.5mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**52.1** (0.140g，92.30%)。MS(ES): *m/z* 315.12 $[M+H]^+$。

【0551】 合成化合物**I-612.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**I-612** (0.04g，37.67%)。MS (ES): *m/z* 386.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.82%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.79 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.262-8.244 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.94-7.89 (d, *J*=18Hz, 2H), 6.97(s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.18 (s, 9H)。

實例53：N-(3-羥基-3-甲基丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-420).



【0552】 合成化合物**53.1.** 向**53** (2.0g，19.20mmol，1.0eq)於二氯甲烷(40mL)中之冷溶液中添加吡啶(3.03g，38.4mmol，2.0eq)，隨後在0℃下逐滴添加甲磺醯氯(2.29g，20.16mmol，1.05eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**53.1**. (1.5g，42.86%)，MS(ES): *m/z* 183.06 $[M+H]^+$。

【0553】 合成化合物**53.2.** 在室溫下，向**53.1** (1.5g，8.23mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(15mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(1.60g，

24.69mmol，3.0eq)。在80℃下攪拌反應20小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**53.2.** (0.330g，31.04%)，MS(ES): *m/z* 130.09 $[M+H]^+$。

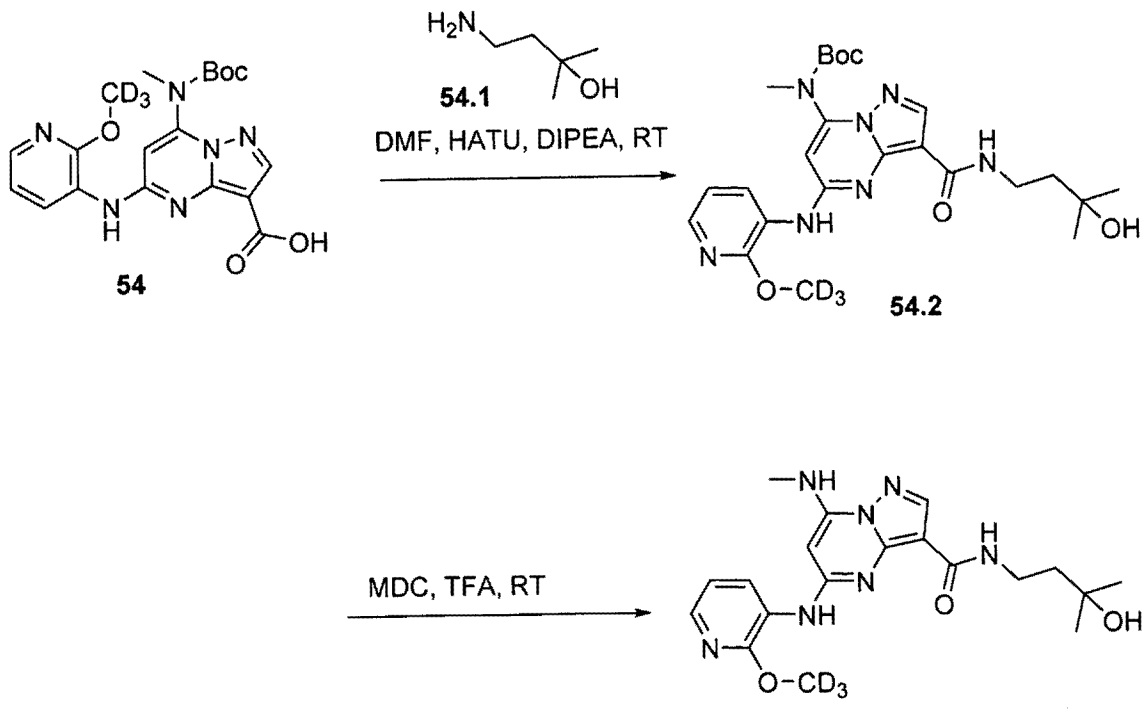
【0554】 合成化合物**53.3.** 在室溫下，向**53.2** (0.330g，2.55mmol，1.0eq)於四氫呋喃(15mL)中之溶液中添加三苯基膦(1.0g，3.82mmol，1.5eq)。在80℃下攪拌反應20小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**53.3.** (0.2g，75.88%)，MS(ES): *m/z* 104.10 $[M+H]^+$。

【0555】 合成化合物**53.4.** 化合物係根據**實例32**之實驗方案合成，得到**53.4.** (產率：71.18%)，MS (ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

【0556】 合成化合物**53.5.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**53.5.** (0.065g，71.89%)，MS (ES): 500.2 $[M+H]^+$。

【0557】 合成化合物**I-420**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-420** (0.027g，51.95%)，MS (ES): *m/z* 400.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.47%，HPLC純度：95.82%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.69 (bs, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.16 (s, 6H)。

實例54：N-(3-羥基-3-甲基丁基)-5-((2-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-421).



I-421

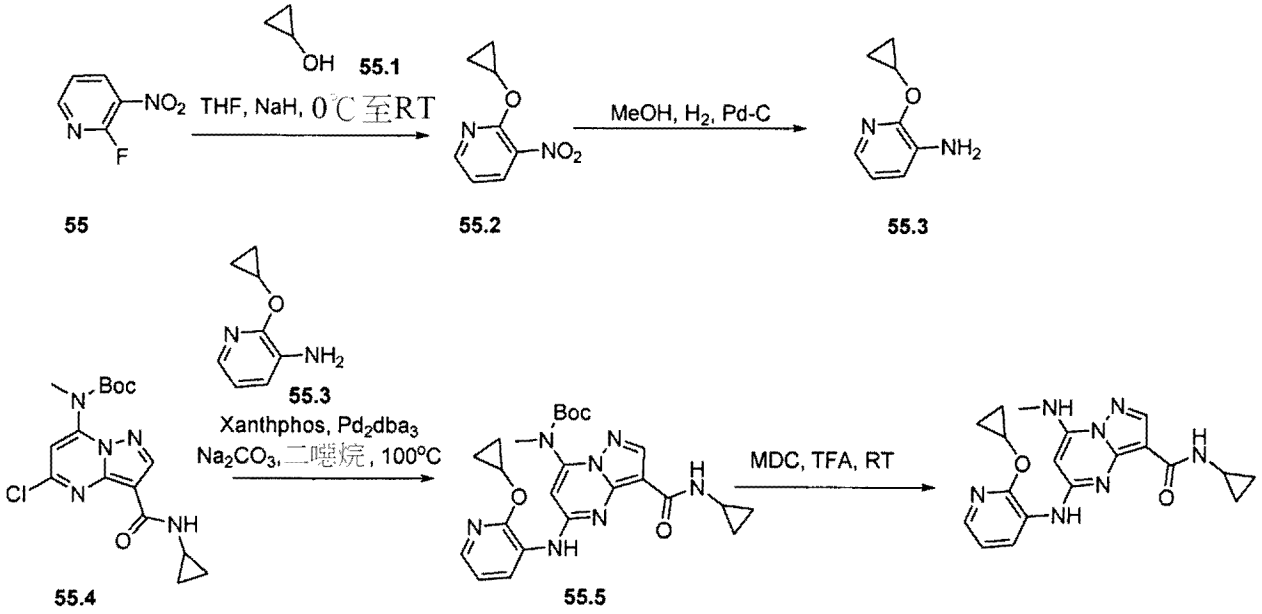
【0558】 合成化合物**54.** 化合物係根據**實例49**之實驗方案合成，得到**54.** (產率：68.74%)。MS (ES): *m/z* 418.44 $[M+H]^+$。

【0559】 合成化合物**54.1.** 化合物係根據**實例53**之實驗方案合成，得到**54.1.** (產率：75.78%)。MS (ES): *m/z* 104.10 $[M+H]^+$。

【0560】 合成化合物**54.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**54.2.** (0.058g，48.17%)，MS (ES): 503.28 $[M+H]^+$。

【0561】 合成化合物**I-421**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-421** (0.029g，62.44%)，MS (ES): *m/z* 403.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.56%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.70-7.67 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.34 (s, 1H) 3.35 (bs, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.57-1.53 (t, *J*=8Hz, 2H), 1.13 (s, 6H)。

實例55：5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-環丙基-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-215).



I-215

【0562】 合成化合物**55.2.** 向**55.1** (0.224g，3.87mmol，1.1eq)於四氫呋喃(5mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.155g，3.87mmol，1.1eq)，隨後添加**1** (0.500g，3.52mmol，1eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在11%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**55.2** (0.400g，63.09%)，MS(ES): *m/z* 181.16 $[M+H]^+$。

【0563】 合成化合物**55.3.** 向**55.2** (0.400g，2.22mmol，1.0eq)於甲醇(6ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.100g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**55.3** (0.300g，89.97%)。MS (ES):

m/z 151.18 $[M+H]^+$。

【0564】 合成化合物**55.4.** 化合物係根據**實例27**之實驗方案合成，得到**55.4** (產率：57.16%)，MS (ES): *m/z* 366.82 $[M+H]^+$。

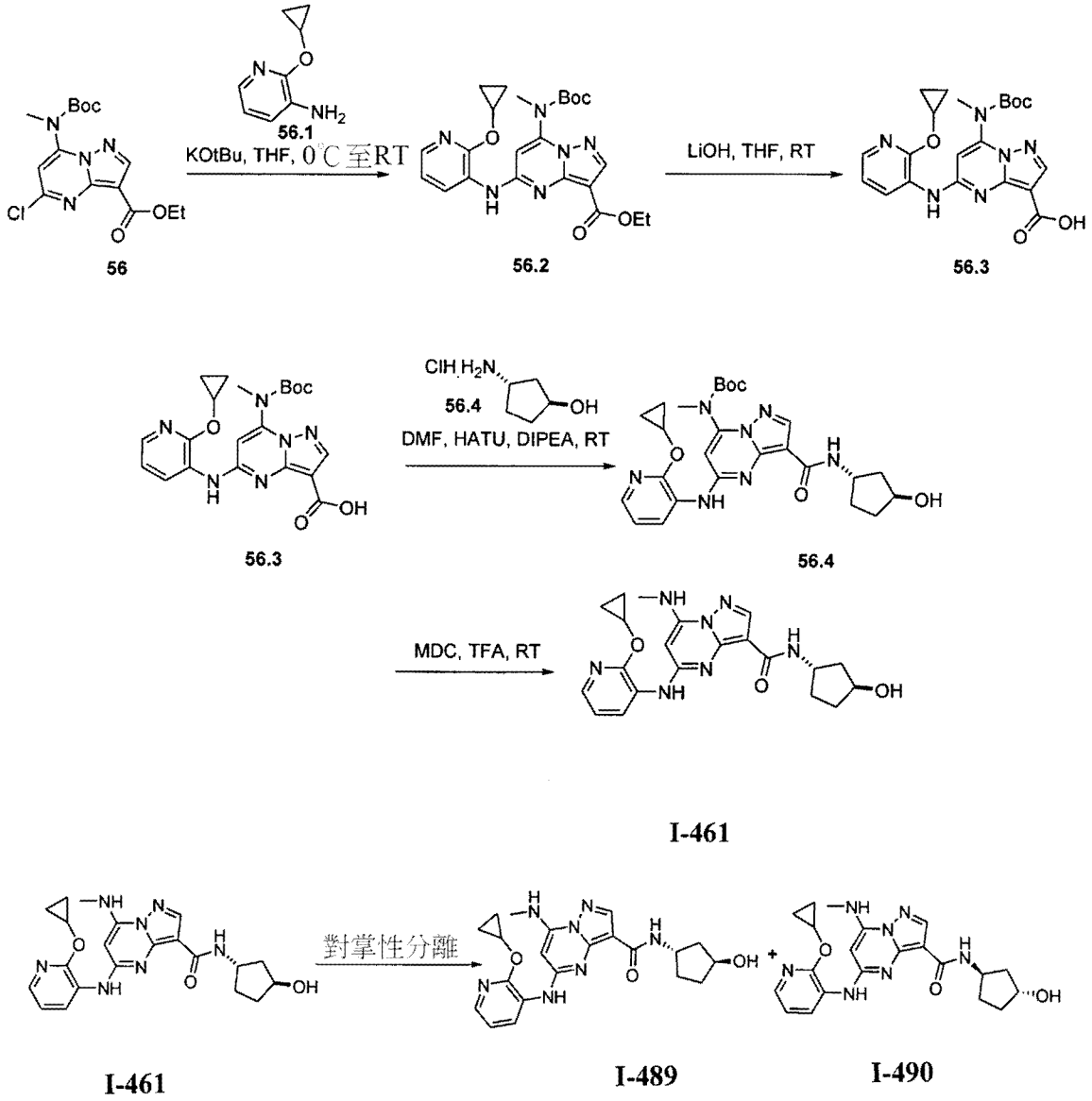
【0565】 合成化合物**55.5.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**55.5** (0.68g，51.87%)，MS (ES): *m/z* 480.54 $[M+H]^+$。

【0566】 合成化合物**I-215**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-215** (0.035g，70.63%)，MS (ES): *m/z* 380.24 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.07%，HPLC純度：96.22%，^1H NMR (MEOD-d_6, 400MHZ): 8.73 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.78-7.77 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.348-4.340 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.78-2.77 (d, *J*=4Hz, 1H), 0.78-0.69 (m, 6H), 0.34 (bs, 2H)。

實例56：5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-(3-羥基環戊基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-461)，

5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-((1S,3S)-3-羥基環戊基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-489)及

5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-((1R,3R)-3-羥基環戊基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-490).



【0567】 合成化合物**56.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**56.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【0568】 合成化合物**56.1.** 化合物係根據**實例55**之實驗方案合成，得到**56.1**。

【0569】 合成化合物**56.2.** 在0℃下，向**56.** (3.0g，8.46mmol，1.0eq)及**56.1** (1.27g，8.46mmol，1.0eq)於四氫呋喃(30mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(16.9mL，16.92mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯

萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**56.2** (2.45g，61.84%)。MS (ES): *m/z* 469.5 $[M+H]^+$。

【0570】 合成化合物**56.3.** 向**56.2** (2.4g，5.12mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(80mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(2.150g，51.2mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純**56.3** (1.8g，79.78%)。MS(ES): *m/z* 441.5 $[M+H]^+$。

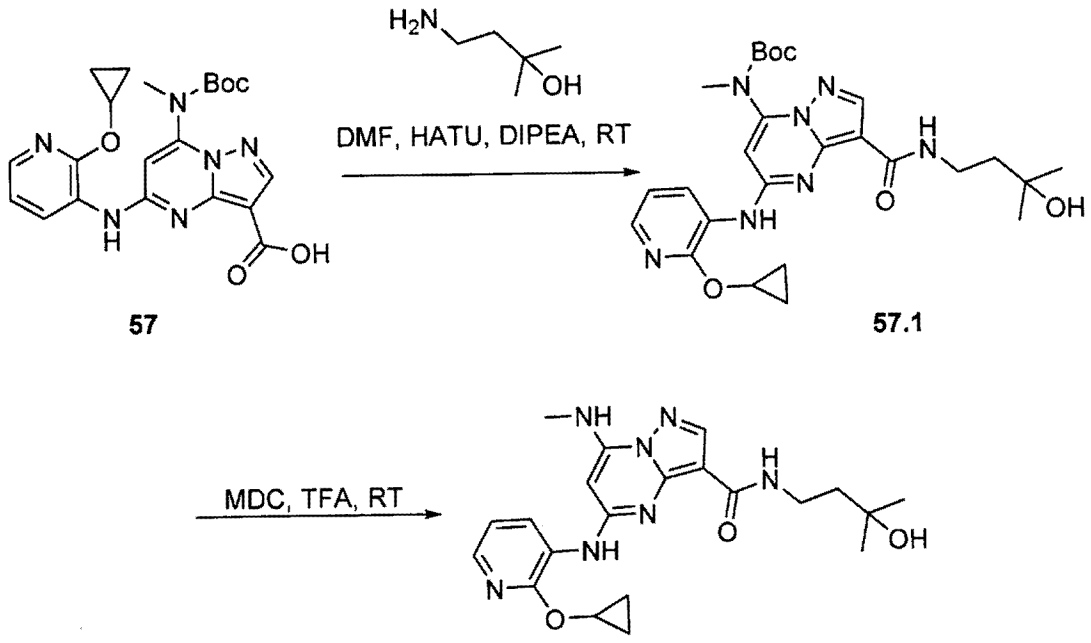
【0571】 合成化合物**I-461.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-461** (0.150g，97.60%)，MS (ES): *m/z* 424.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.01%，對掌性HPLC純度：50.06% + 49.93%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.72 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.64-7.62 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.56-4.55 (s, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.14 (bs, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.89-1.88 (m, 2H), 1.46-1.44 (bs, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 1H), 0.79-0.76 (m, 4H)。

【0572】 使用管柱(CHIRALPAK AD-H (250mm*4.6mm, 5μ))，以含0.1% DEA之MEOH作為共溶劑(25%)，在3 mL/min流動速率下分離**I-461**之異構體(0.120g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.040g)。MS(ES): *m/z* 424.38 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.33%，HPLC純度：98.88%，對掌性HPLC純

度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.73 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 7.64-7.63 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.47-1.45 (bs, 1H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.24-1.13 (m, 1H), 0.80-0.69 (m, 4H)。

【0573】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.045g)。MS(ES): *m/z* 424.33 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.33%，HPLC純度：99.03%，對掌性HPLC純度：97.83%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.73 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=3.6Hz, 2H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.64-7.63 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.47-1.45 (bs, 1H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.80-0.69 (m, 4H)。

實例57：5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-422).



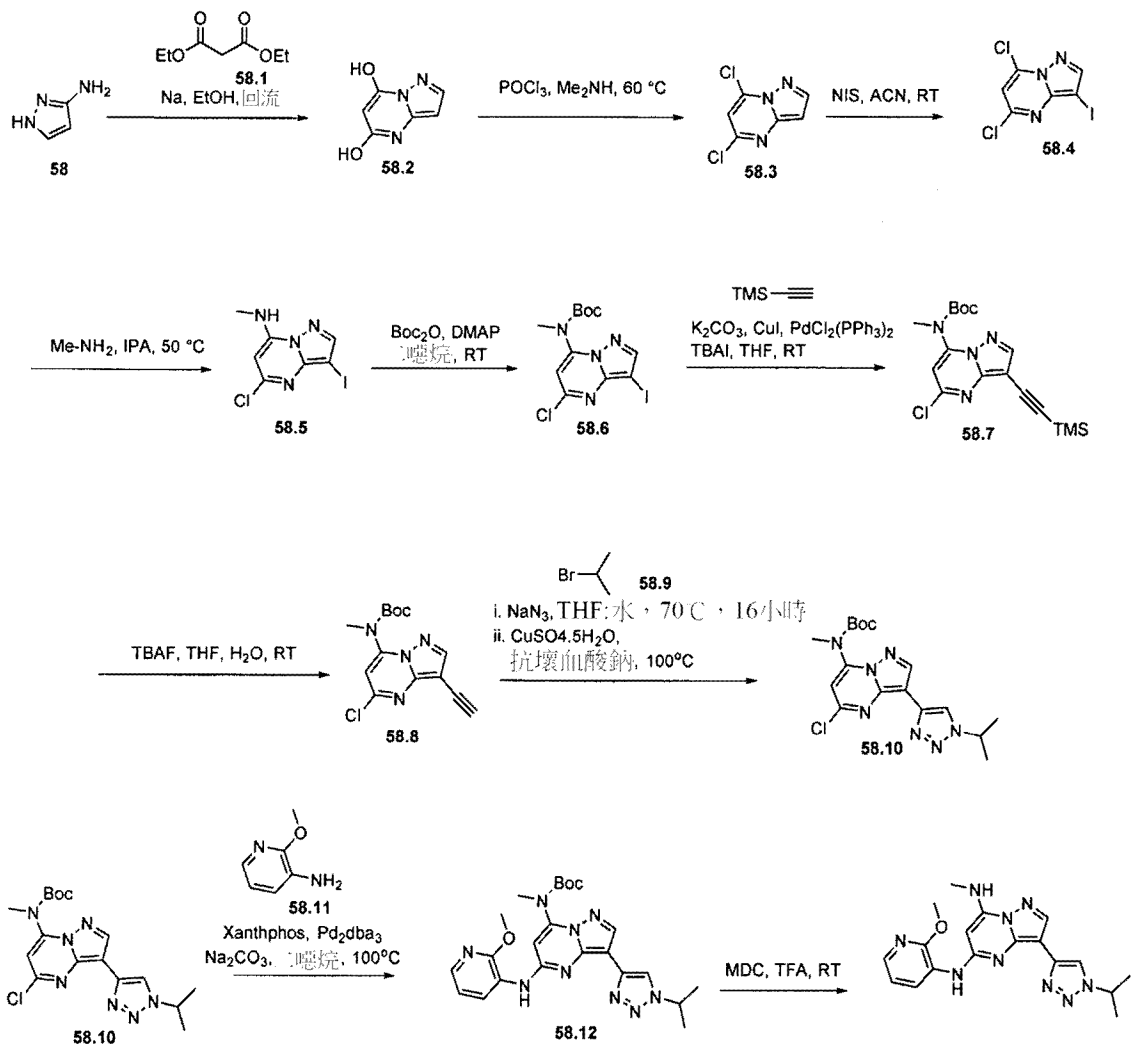
I-422

【0574】 合成化合物**57**：化合物係根據**實例56**之實驗方案合成，得到**57**。

【0575】 合成化合物**57.1**：化合物係使用通用程序A合成，得到**57.1** (0.058g，48.60%)。MS (ES): *m/z* 526.61 $[M+H]^+$。

【0576】 合成化合物**I-422**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-422** (0.029g，61.76%)。MS (ES): *m/z* 426.60 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.34%，HPLC純度：94.48%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.71 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.91 (m ,2H), 7.68-7.66 (t, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.13 (s, 6H), 0.79-0.76 (m, 4H)。

實例58：3-(1-異丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5,7-二胺(I-1008).



I-1008

【0577】 合成化合物**58.2.** 向**58** (20.0g，240.96mmol，1.0eq)、**58.1** (38.5g，240.96mmol，1.0eq)於乙醇(200mL)中之溶液中添加金屬鈉(6.6g，289.15mmol，1.2eq)並在80℃下回流5小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**58.2.** (15.0g，產率：41.24%)。MS(ES): *m/z* 152.04 $[M+H]^+$。

【0578】 合成化合物**58.3.** 向**58.2** (15.0g，99.33mmol，1.0eq)、

58.2 (38.5g，240.96mmol，1.0eq)於二甲基胺(90mL)中之溶液中添加磷醯氯(18.23g，119.19mmol，1.2eq)並在60℃下攪拌2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**58.3.** (11.0g，產率：58.95%)。MS(ES): *m/z* 190.96 $[M+H]^+$。

【0579】 合成化合物**58.4** 在0℃下，向**58.3** (5.0g，26.59mmol，1.0eq)於乙腈(50mL)中之溶液中添加N-碘代琥珀醯亞胺(7.17g，31.90mmol，1.2.eq)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由20%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**58.4.** (3.7g，產率：44.32%)。MS (ES): *m/z* 314.86 $[M+H]^+$。

【0580】 合成化合物**58.5.** 向**58.4** (3.7g，11.78mmol，1.0eq)於異丙醇(50mL)中之溶液中添加甲胺(0.438g，14.13mmol，1.2eq)並在50℃下攪拌2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中，且用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**58.5.** (2.8g，產率：77.00%)。MS(ES): *m/z* 309.93 $[M+H]^+$。

【0581】 合成化合物**58.6.** 向**58.5** (2.8g，9.07mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(30mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(3.5g，16.32mmol，1.8eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.197g，0.90mmol，0.1eq)，在室溫下攪拌4

小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**58.6.** (2.3g，產率：62.02%)。MS(ES): *m/z* 409.98 $[M+H]^+$。

【0582】 合成化合物**58.7.** 在室溫下，向**58.6.** (2.3g，5.62mmol，1.0eq)於四氫呋喃(25mL)中之溶液中添加二氯化雙(三苯基膦)鈀(II)(0.394g，0.56mmol，0.1eq)、碳酸鉀(1.5g，11.24mmol，2.0eq)，隨後添加碘化四丁基銨(0.207g，0.56mmol，0.1eq)及碘化銅(I)(0.213g，1.12mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**58.7.** (1.7g，產率：79.70%)，MS(ES): *m/z* 379.13 $[M+H]^+$。

【0583】 合成化合物**58.8.** 在室溫下，向**58.7.** (1.7g，4.48mmol，1.0eq)於四氫呋喃(20mL)中之溶液中添加氟化四正丁基銨(2.3g，8.96mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在50%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**58.8.** (0.9g，產率：65.40%)，MS(ES): *m/z* 307.09 $[M+H]^+$。

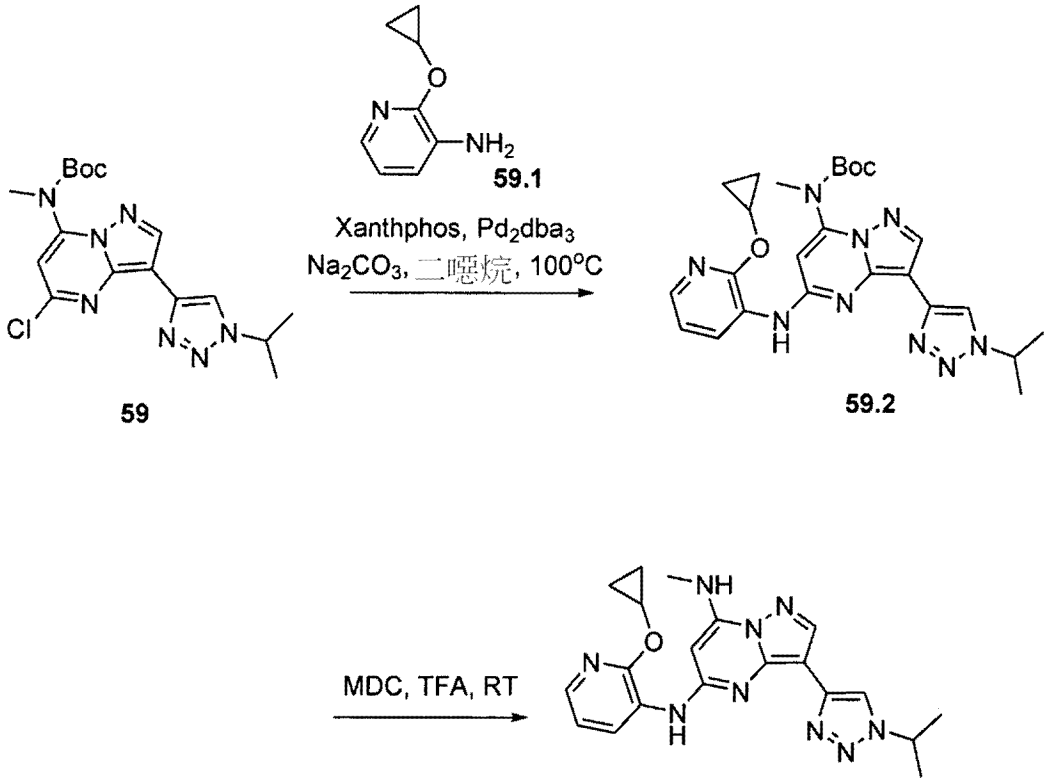
【0584】 合成化合物**58.10.** 在室溫下，向**58.8** (1.0g，3.25mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(20mL，1:1)中之溶液中添加疊氮化鈉(0.274g，

4.22mmol，1.3eq)及**58.9** (0.399g，3.25mmol，1.0eq)，隨後添加硫酸銅(II)(0.039g，0.16mmol，0.05eq)及抗壞血酸鈉(0.320g，1.62mmol，0.5eq)。在75℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在3%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**58.10.** (0.390g，產率：30.53%)，MS(ES): *m/z* 392.16 $[M+H]^+$。

【0585】合成化合物**58.12.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**58.12.** (0.070g，28.60%)，MS (ES): 480.24 $[M+H]^+$。

【0586】合成化合物**I-1008**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1008** (0.040g，72.22%)，MS (ES): 380.44 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.04%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90-8.88 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.76-7.75 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.58-1.56 (d, *J*=6.8Hz, 5H), 1.22 (bs, 2H)。

實例59：N5-(2-環丙氧基吡啶-3-基)-3-(1-異丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N7-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5,7-二胺(I-985).



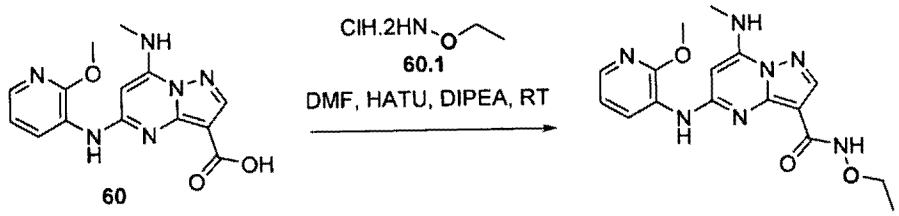
I-985

【0587】 合成化合物**59.** 化合物係根據實例**58**之實驗方案合成，得到**59.** (產率：30.53%)。MS (ES): *m/z* 392.16 $[M+H]^+$。

【0588】 合成化合物**59.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**59.2.** (0.085g，產率：34.67%)。MS (ES): *m/z* 506.26 $[M+H]^+$。

【0589】 合成化合物**I-985**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-985** (0.040g，58.68%)，MS (ES): *m/z* 406.30 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.69%，HPLC純度：98.37%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.90-8.88 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.76-7.75 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.92-4.85 (s, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.74 (bs, 1H), 1.57-1.56 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.24 (bs, 3H)。

實例60：N-乙氧基-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-409).

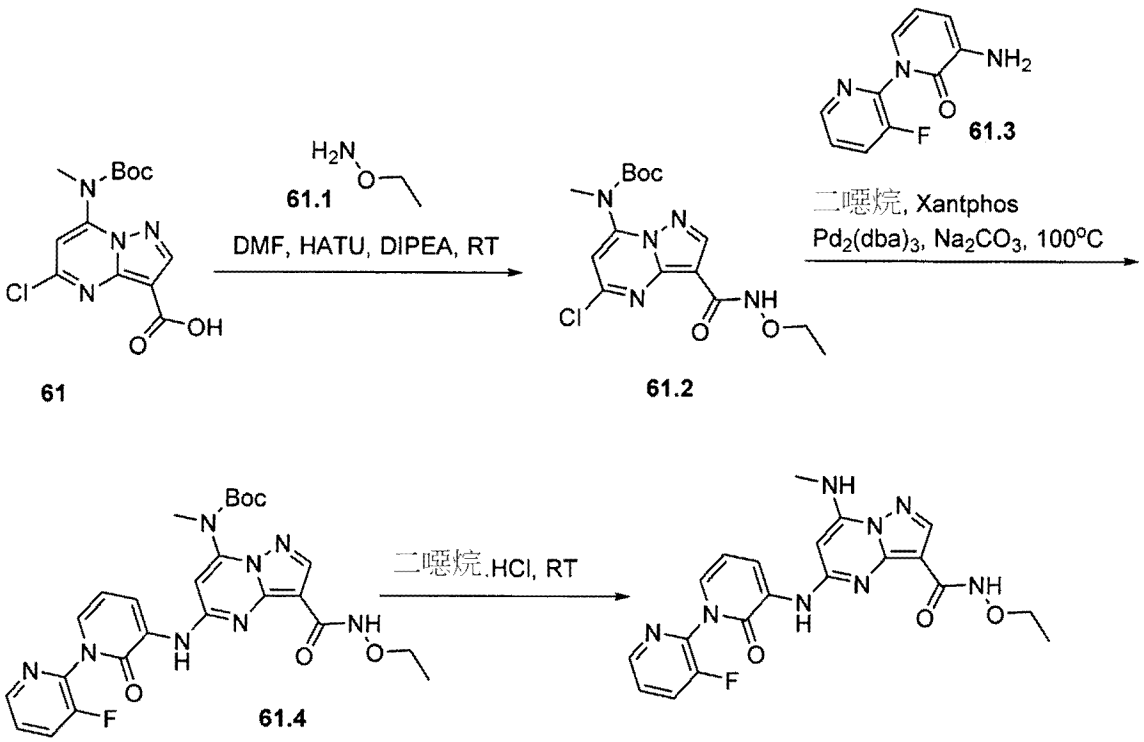


I-409

【0590】 合成化合物**60.** 化合物係根據**實例32**之實驗方案合成，得到**60.** (產率：71.18%)，MS (ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

【0591】 合成化合物**I-409.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**I-409** (0.04g，27.8%)。MS (ES): *m/z* 358.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.72%，HPLC純度：99.24%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 10.30 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.38-8.36 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91-3.86 (dd, J=6.8Hz, 7.2Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.19-1.16 (t, 3H)。

實例61：N-乙氧基-5-((3'-氟-2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-798).



I-798

【0592】 合成化合物**61.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**61** (產率71.67%)。1H NMR (DMSO-d6, 400MHZ): 12.63 (s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

【0593】 合成化合物**61.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**61.2** (0.1g，29.45%)，MS (ES): m/z 370.4 [M+H]+。

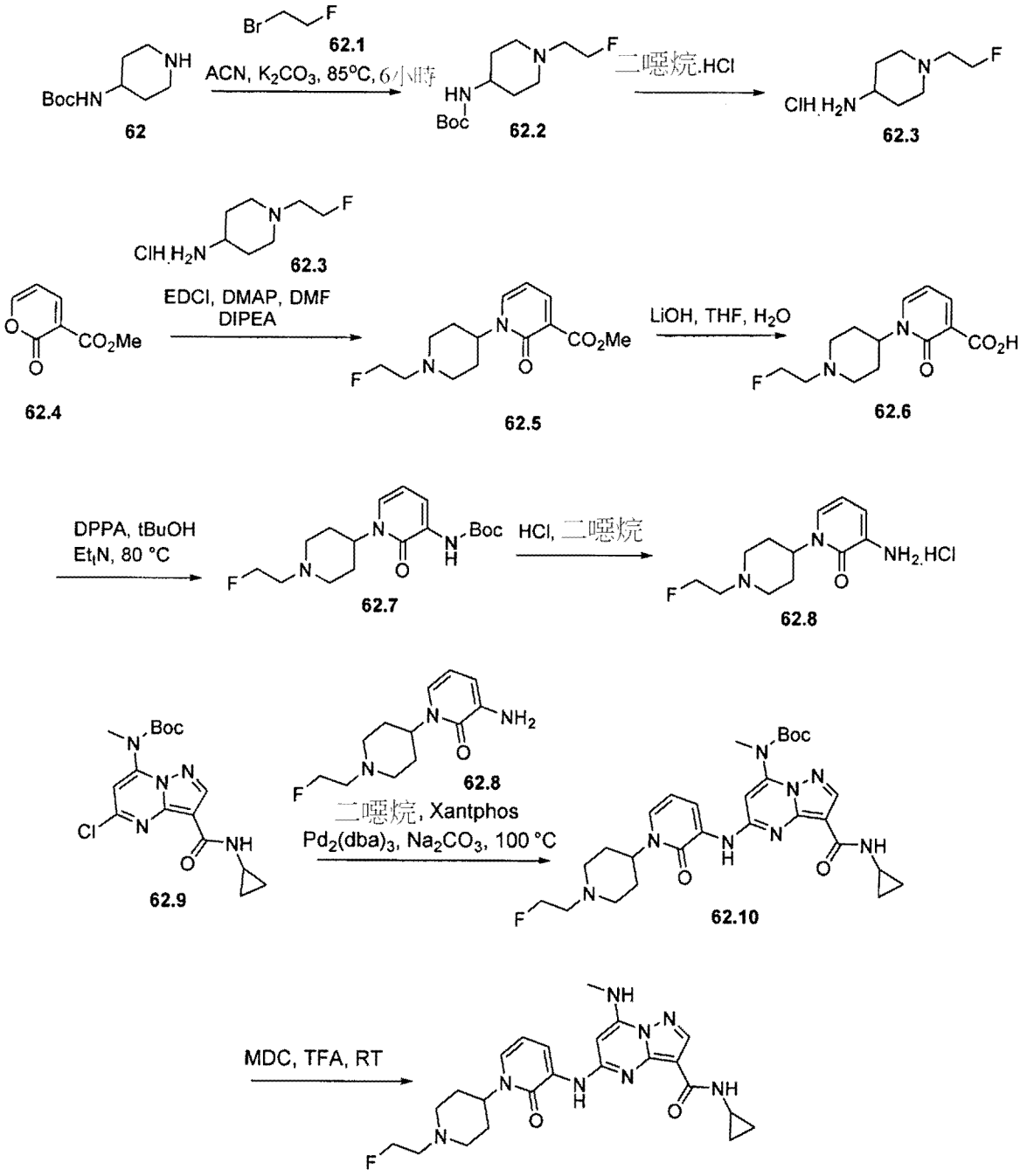
【0594】 合成化合物**61.3.** 化合物係根據**實例19**之實驗方案合成，得到**61.3** (產率：80.70%)。MS (ES): *m/z* 206.29 $[M+H]^+$。

【0595】 合成化合物**61.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**61.4** (0.080g，54.93%)，MS (ES): *m/z* 539.6 $[M+H]^+$。

【0596】 合成化合物**I-798**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-798** (0.040g，61.42%)，MS (ES): *m/z* 439.2 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.23%，HPLC純度：97.23%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 10.42

(s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.55-8.51 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.78-7.71(m, 1H), 7.44-7.42 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.46 (t, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.98-3.96 (q, 2H), 3.90-3.89 (d, 3H), 1.27-1.24 (t, 3H)。

實例62：N-環丙基-5-((1-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-569).



I-569

【0597】 合成化合物**62.2.** 向**62** (0.2g，0.99mmol，1eq)及**62.1** (0.149g，1.18mmol，1.2eq)於乙腈(20mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.409g，2.97mmol，3.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘，隨後在85℃下加熱6小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃

取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**62.2** (1.3g，52.85%)。MS(ES): *m/z* 247.1 $[M+H]^+$。

【0598】 合成化合物**62.3.** 向**62.2** (1.3g，5.27mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(25mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，殘餘物用乙醚濕磨，得到**62.3.** (0.9g，93.36%)。MS (ES): *m/z* 183.1 $[M+H]^+$。

【0599】 合成化合物**62.5.** 向**62.4** (0.9g，5.83 mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中之冷溶液中添加**62.3** (1.06g，5.83mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時且在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.44g，7.57 mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.141g，1.16mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在49%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**62.5.** (0.440g，26.69%)。MS(ES): *m/z* 283.1 $[M+H]^+$。

【0600】 合成化合物**62.6.** 向**62.5** (0.340g，1.20mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(6mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.288g，12.0mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**62.6.** (0.220g，68.09%)。MS(ES):

m/z 269.1 $[M+H]^+$。

【0601】 合成化合物**62.7.** 在氮氣下，向**62.6** (0.220g，0.82mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.140g，1.39mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.291g，1.06mmol，1.3eq)，隨後在85℃下加熱24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**62.7.** (0.220g，79.05%)。MS(ES): *m/z* 340.2 $[M+H]^+$。

【0602】 合成化合物**62.8.** 向**62.7** (0.220g，0.64mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(5mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**62.8.** (0.180g，97.91%)。MS (ES): *m/z* 240.1 $[M+H]^+$。

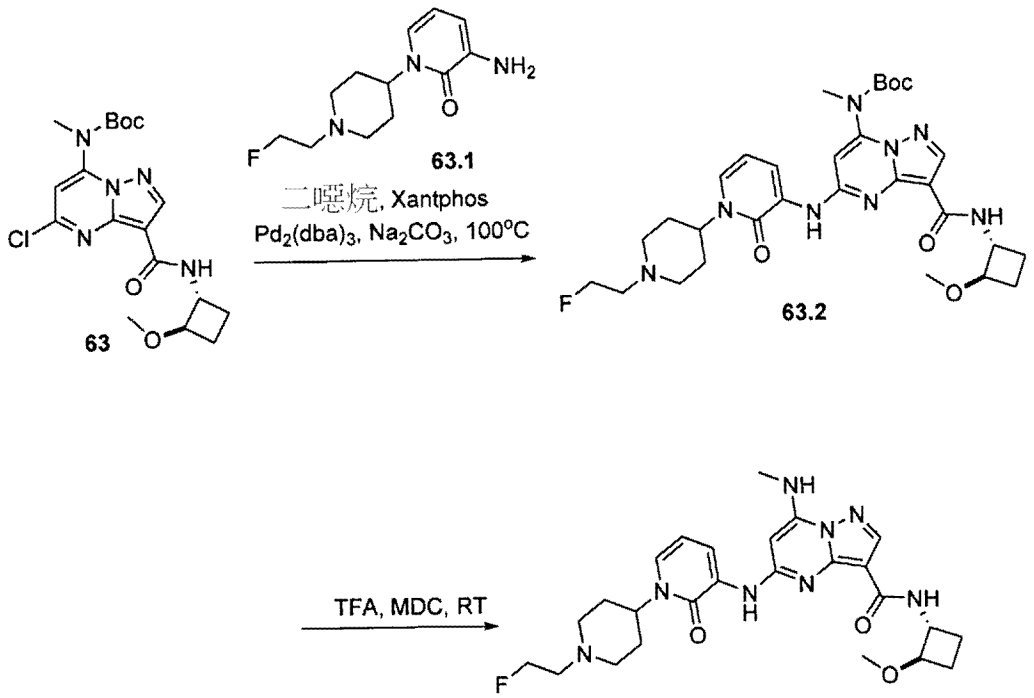
【0603】 合成化合物**62.9.** 化合物係根據**實例27**之實驗方案合成，得到**62.9.** (產率：57.16%)，MS (ES): *m/z* 366.82 $[M+H]^+$。

【0604】 合成化合物 **62.10.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**62.10.** (0.070g，產率：45.03%)。MS (ES): *m/z* 569.3 $[M+H]^+$。

【0605】 合成化合物**I-569.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-569.** (產率：0.038g，65.89%)。MS (ES): *m/z* 469.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.82 (bs, 1H), 7.50 (bs, 1H), 6.32 (bs, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.63 (bs, 1H), 4.51 (bs, 1H), 3.18 (bs, 1H), 3.08-3.06 (d, *J*=10Hz, 2H), 2.90 (s,

3H), 2.73 (bs, 1H), 1.96-1.94 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.79 (bs, 2H), 1.56 (bs, 1H), 1.24 (bs, 2H), 0.79 (bs, 2H), 0.50 (bs, 2H)。

實例63：5-((1-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-(2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1049).



【0606】 合成化合物**63.** 化合物係根據**實例30**之實驗方案合成，得到**63.** (產率：57.95%)，MS (ES): *m/z* 410.16 $[M+H]^+$。

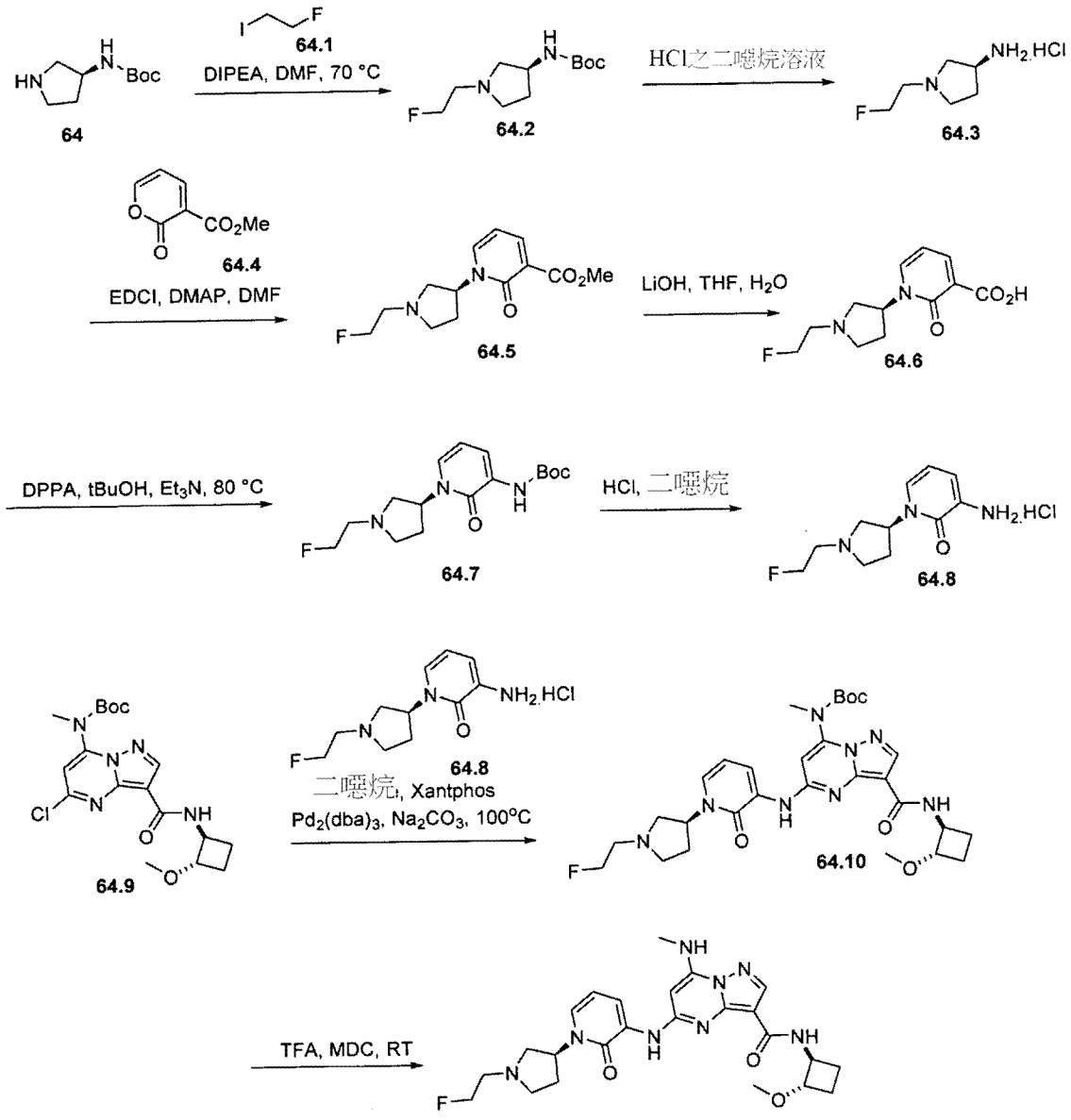
【0607】 合成化合物**63.1.** 化合物係根據**實例62**之實驗方案合成，得到**63.1.** (產率：97.91%)，MS (ES): *m/z* 240.1 $[M+H]^+$。

【0608】 合成化合物**63.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**63.2.** (0.130g，57.98%)，MS (ES): 613.32 $[M+H]^+$。

【0609】 合成化合物**I-1049**：化合物係使用通用程序C合成，得到

I-1049 (0.100, 91.95%)，MS (ES): 513.72 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：97.03%，對掌性HPLC：49.13% 50.65%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.34-6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.64-4.62 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.52-4.50 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.08-3.05 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.74-2.71(t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.67-2.65 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.77 (bs, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.24 (bs, 1H), 1.12 (bs, 1H)。

實例64：5-((1-((S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1050).



I-1050

【0610】 合成化合物**64.2.** 向**64.** (5.0g，26.88mmol，1eq)及**64.1** (5.6g，32.25mmol，1.2eq)於二甲基甲醯胺(50mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(6.9g，53.76mmol，2.0eq)。在70℃下加熱反應混合物6小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中

溶離，得到純**64.2** (4.0g，64.14%)。MS(ES): *m/z* 233.16 $[M+H]^+$。

【0611】 合成化合物**64.3.** 向**64.2** (4.0g，17.24mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(90mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**64.3.** (2.4g，82.65%)。MS (ES): *m/z* 169.09 $[M+H]^+$。

【0612】 合成化合物**64.5.** 向**64.3** (2.4g，14.26mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(45mL)中之冷溶液中添加**64.4** (2.1g，14.26mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.8g，18.53mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.347g，2.85mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在49%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**64.5.** (0.7g，18.33%)。MS(ES): *m/z* 269.13 $[M+H]^+$。

【0613】 合成化合物**64.6.** 向**64.5** (0.7g， 2.60mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(15mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.624g，26.0mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**64.6.** (0.5g，75.37%)。MS(ES): *m/z* 255.11 $[M+H]^+$。

【0614】 合成化合物**64.7.** 在氮氣下，向**64.6** (0.5g，1.96mmol，

1.0eq)於第三丁醇(10mL)中之溶液中添加三乙胺(0.336g，3.33mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.698g，2.54mmol，1.3eq)，隨後在85℃下加熱24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**64.7.** (0.4g，62.51%)。MS(ES): *m/z* 326.18 $[M+H]^+$。

【0615】 合成化合物**64.8.** 向**64.7** (0.4g，1.22mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(6mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**64.8.** (0.250g，77.70%)。MS (ES): *m/z* 240.1 $[M+H]^+$。

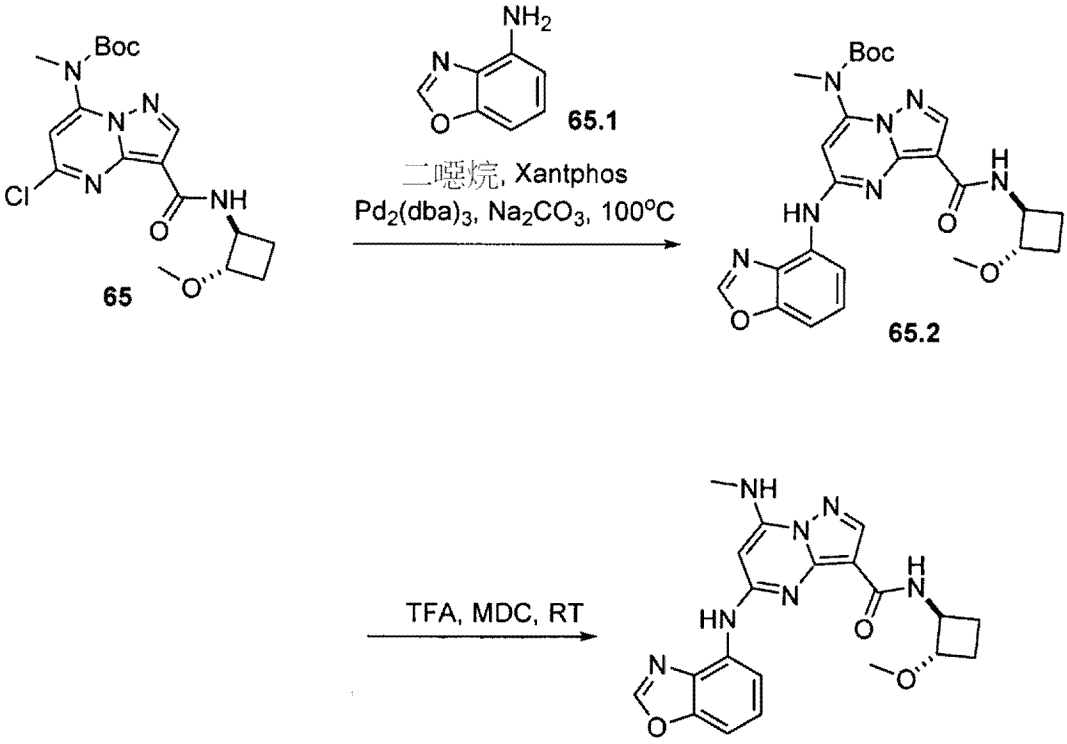
【0616】 合成化合物**64.9.** 化合物係根據**實例30**之實驗方案合成，得到**64.9.** (產率：57.95%)，MS (ES): *m/z* 410.16 $[M+H]^+$。

【0617】 合成化合物**64.10.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**64.10.** (0.126g，57.51%)，MS (ES): 599.31 $[M+H]^+$。

【0618】 合成化合物**I-1050**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1050** (0.095, 90.54%)，MS (ES): 499.5 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.47%，對掌性HPLC：48.30% 51.69%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (bs, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (bs, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.64-7.63 (d, *J*=6Hz, 1H), 4.67-4.64 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.55-4.52 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.15-3.12 (m, 1H), 3.12 (bs, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H),

2.85-2.82 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 3H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 1H),1.55-1.50 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 1H), 1.24 (bs, 1H)。

實例65：5-(苯并[d]噁唑-4-基胺基)-N-(2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1051).



I-1051

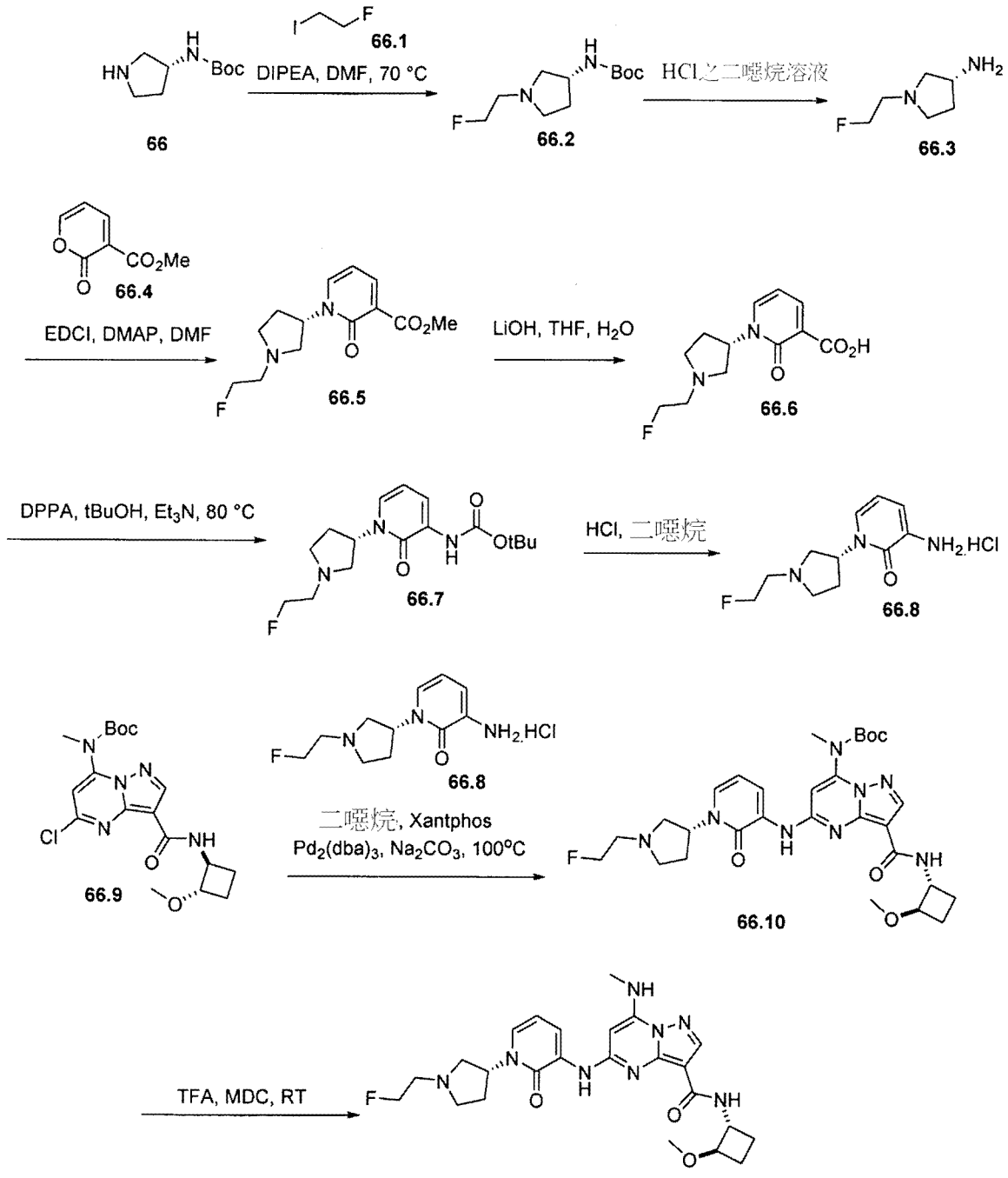
【0619】 合成化合物**65.** 化合物係根據**實例30**之實驗方案合成，得到**65.** (產率：57.95%)，MS (ES): *m/z* 410.16 $[M+H]^+$。

【0620】 合成化合物**65.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**65.2.** (產率：0.130g，69.99%)。MS (ES): *m/z* 508.23 $[M+H]^+$。

【0621】 合成化合物**I-1051**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1051** (0.025g，產率：77.86%)，MS (ES): *m/z* 408.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：96%，HPLC純度：98.16%，對掌性HPLC：50%，49%，^{1}H NMR

(DMSO-d_6, 400MHZ): 9.79 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.56-7.54 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.47-7.43 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.11-1.06 (m, 1H)。

實例66：5-((1-((R)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-(2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1096).



I-1096

【0622】 合成化合物**66.2.** 向**66** (5.0g，26.88mmol，1eq)及**66.1** (5.6g，32.25mmol，1.2eq)於二甲基甲醯胺(50mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(6.9g，53.76mmol，2.0eq)。在70℃下加熱反應混合物6小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃

取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**66.2** (3.8g，60.94%)。MS(ES): *m/z* 233.16 $[M+H]^+$。

【0623】 合成化合物**66.3.** 向**66.2** (3.8g，16.35mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(80mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**66.3.** (2.4g，97.12%)。MS (ES): *m/z* 133.11 $[M+H]^+$。

【0624】 合成化合物**66.5.** 向**66.3** (1.7g，12.87mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(32mL)中之冷溶液中添加**66.4** (1.98g，12.87mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.5g，16.73mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.314g，2.57mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在49%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**66.5.** (0.610g，17.68%)。MS(ES): *m/z* 269.13 $[M+H]^+$。

【0625】 合成化合物**66.6.** 向**66.5** (0.610g， 2.27mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(10mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.544g，22.7mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**66.6.** (0.5g，86.49%)。MS(ES): *m/z*

255.11 $[M+H]^+$。

【0626】 合成化合物**66.7.** 在氮氣下，向**66.6** (0.5g，1.96mmol，1.0eq)於第三丁醇(10mL)中之溶液中添加三乙胺(0.336g，3.33mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.698g，2.54mmol，1.3eq)，隨後在85℃下加熱24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**66.7.** (0.390g，60.95%)。MS(ES): *m/z* 326.18 $[M+H]^+$。

【0627】 合成化合物**66.8.** 向**66.7** (0.390g，1.22mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(6mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**66.8.** (0.320g，98.82%)。MS (ES): *m/z* 226.61M+H]$^+$。

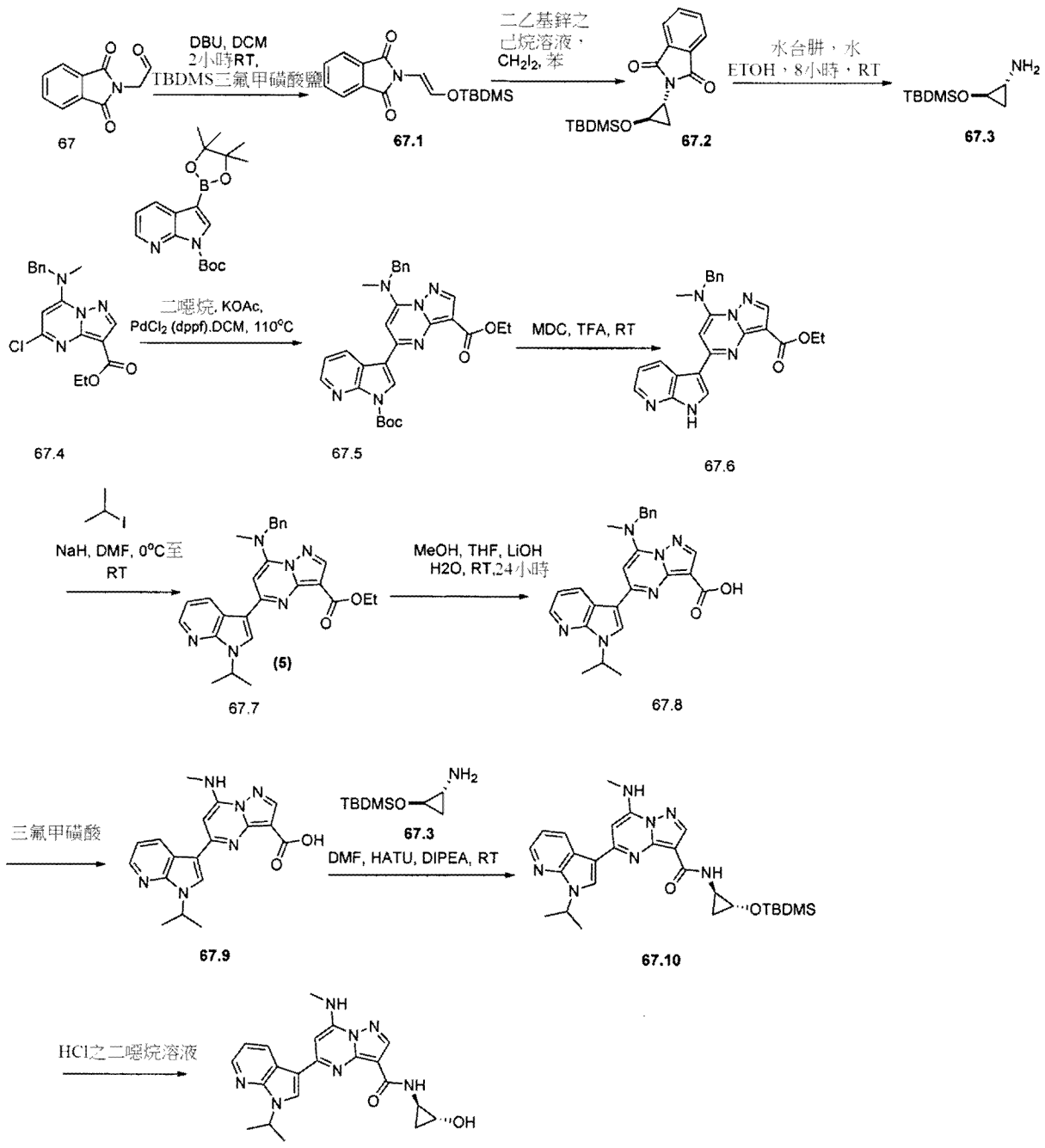
【0628】 合成化合物**66.9.** 化合物係根據**實例30**之實驗方案合成 ，得到**66.9.** (產率：57.95%)，MS (ES): *m/z* 410.16 $[M+H]^+$。

【0629】 合成化合物**66.10.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**66.10.** (0.130g，59.33%)，MS (ES): 599.31 $[M+H]^+$。

【0630】 合成化合物**I-1096**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1096** (0.108g，99.76%)，MS (ES): 499.47 $[M+H]^+$ LCMS純度：99.50%，HPLC純度：98.07%，對掌性HPLC：49.40%，50.60%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.65-7.63 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.39-6.36 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.49

(bs, 1H), 4.66-4.64 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.55-4.52 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.99-2.97 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.85 (bs, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H),1.83-1.76 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.24 (bs, 1H)。

【0631】 實例**67**：**N-((1R,2R)-2-**羥基環丙基**)-5-(1-**異丙基**-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-653).**



I-653

【0632】合成化合物**67.1.** 在0℃下，經15分鐘向**1** (5g，26.455mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(85mL)中之溶液中添加第三丁基二甲基矽烷基三氟甲烷磺酸鹽(13.2，50.26mmol，1.9eq)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(12.9g，85.97mmol，1.9eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至2N硫酸溶液中並用二氯甲烷

萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在5%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**67.1** (2g，24.94%)。MS(ES): *m/z* 304.43 $[M+H]^+$。

【0633】 合成化合物**67.2.** 在0℃下，經15分鐘向**67.1** (2g，6.5mmol，1.0 eq)於苯(40mL)中之溶液中逐滴添加二乙基鋅(112.3mL，98.73, 15eq)及二碘甲烷(26.36g，98.73mmol，15eq)。在65℃下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至2N硫酸溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液及飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在5%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**67.2** (1.g，47.79%)。MS(ES): *m/z* 318.36 $[M+H]^+$。

【0634】 合成化合物**67.3.** 經5分鐘向**67.2** (0.55gg，1.757mmol，1.0 eq)之溶液中逐滴添加於二氯甲烷(2.5mL)及乙醇(2.5mL)之混合物中之水合肼(0.52g，10.50mmol，6eq)。在室溫下攪拌反應混合物8小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質，得到**67.3** (0.3.g，92.42%)。MS(ES): *m/z* 188.36 $[M+H]^+$。

【0635】 合成化合物**67.4.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**67.4** (26g，62.21%)。MS(ES): *m/z* 355 $[M+H]^+$。

【0636】 合成化合物**67.5.** 向**67.4** (0.1g，0.290mmol，1.0 eq)於二噁烷(5mL)中之溶液中添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.129g，0.377，1.3eq)及碳酸鈉(0.076g，0.725mmol 2.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分

鐘，接著添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷(0)之複合物(0.028g，0.029mmol 0.1eq)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用在25%乙酸乙酯/己烷中溶離進一步純化，得到純**67.5** (0.083g，54.35%)。MS(ES): *m/z* 527 $[M+H]^+$。

【0637】 合成化合物**67.6.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**67.6** (0.220g，9055%)。MS(ES): *m/z* 427 $[M+H]^+$。

【0638】 合成化合物**67.7.** 在氮氣下，向**67.6** (1g，2.34mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.200g，4.68mmol，2eq)並攪拌20分鐘，隨後添加2-碘丙烷(1.3g，3.52mmol，1.5eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在52%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**67.7** (0.85g，77.37%)，MS(ES): *m/z* 469.60 $[M+H]^+$。

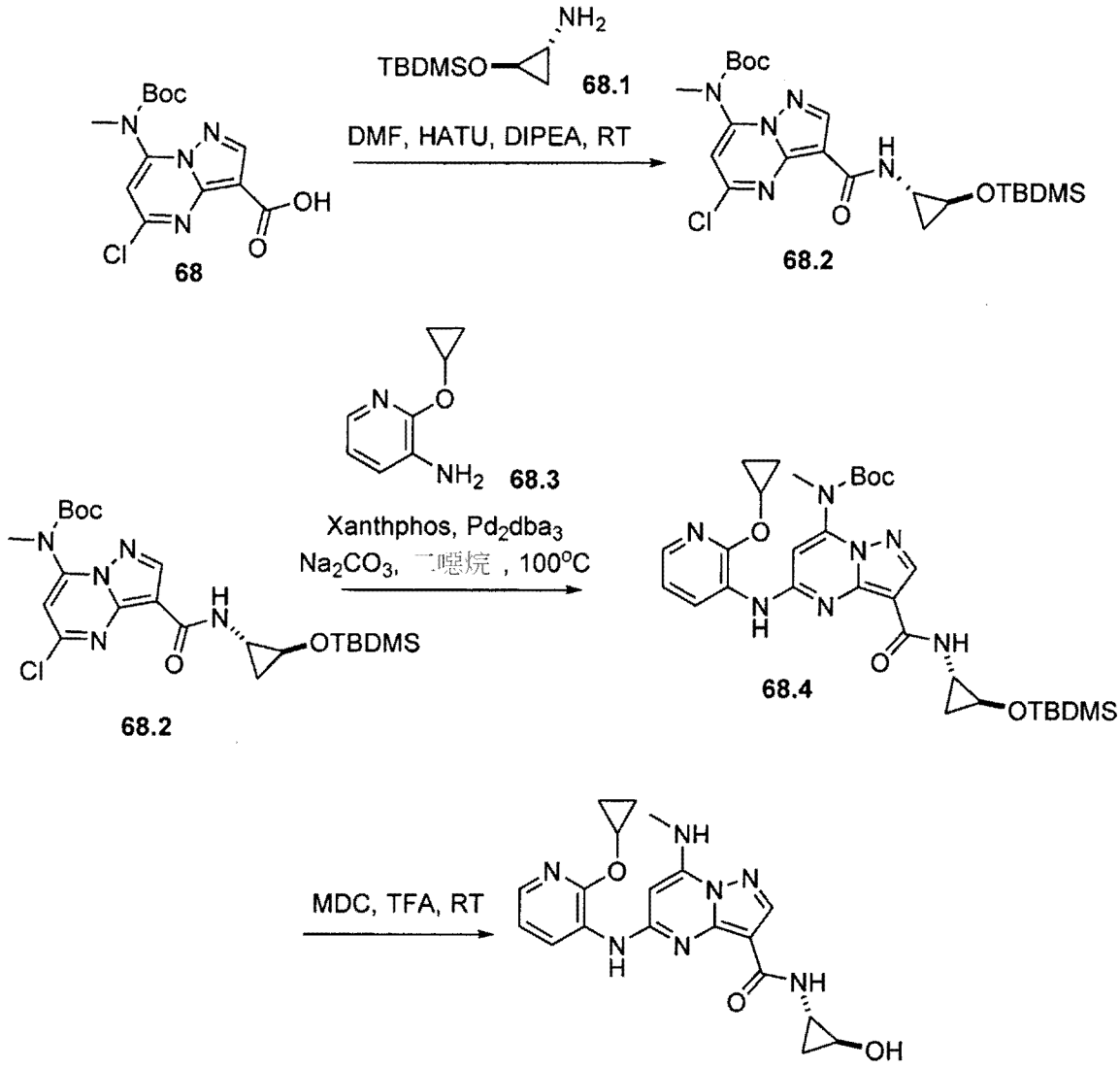
【0639】 合成化合物**67.8.** 向**67.7** (0.3g，0.95mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.396g，9.58mmol，5eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**67.8** (0.25g，83.64%)。MS(ES): *m/z* 441.51 $[M+H]^+$。

【0640】 合成化合物**67.9.** 將化合物**67.8** (0.2g，0.45mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(2mL)中。將三氟甲磺酸添加至冷卻之反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**67.9** (0.12g，75.40%)。MS(ES): *m/z* 351.38 $[M+H]^+$。

【0641】 合成化合物**67.10.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**67.10.** (0.070g，39.33%), MS(ES): *m/z* 520.7 $[M+H]^+$。

【0642】 合成化合物**I-653.** 將化合物**2.0** (0.070g，0.134mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(2mL)中並將4M HCl之二噁烷溶液(0.2mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**I-653.** (0.040g，73.25%)。MS(ES): *m/z* 406.44 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.80%，HPLC純度：95.27%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.79 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 3.13-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.92-2.90 (m, 1H), 1.60-1.58 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.06-1.01(m, 1H),), 0.85-0.80 (m, 2H)。

實例68：5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-((1S,2S)-2-羥基環丙基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-439).



I-439

【0643】 合成化合物**68.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**68.** (產率：71.67%)。MS (ES): *m/z* 327.08 $[M+H]^+$。

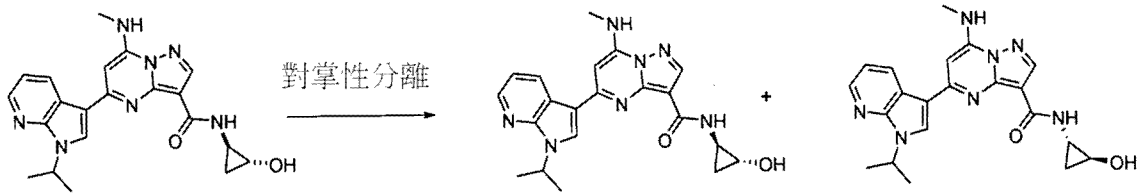
【0644】 合成化合物**68.1.** 化合物係根據**實例67**之實驗方法合成，得到**68.** (產率：92.42%)。MS (ES): *m/z* 188.36 $[M+H]^+$。

【0645】 合成化合物**68.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**68.2.** (0.340g，63.98%)，MS (ES): 497.20 $[M+H]^+$。

【0646】 合成化合物**68.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**68.4.** (0.159g，76.09%)，MS (ES): 610.31 $[M+H]^+$。

【0647】 合成化合物**I-439**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-439** (0.126g，96.99%)，MS (ES): *m/z* 396.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.90%，HPLC純度：98.08%，對掌性HPLC純度：46.20%，40.94% ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.76 (s, 1H), 8.20-8.16 (t, *J*=*7.2*Hz, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.66-7.65 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.35-4.34 (d, *J*=6Hz 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.19-1.11 (m, 1H), 0.87-0.85 (m, 1H), 0.74-0.73 (d, *J*=5.2Hz, 4H), 0.55(bs, 1H)。

實例69：N-((1R,2R)-2-羥基環丙基)-5-(1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-732)及N-((1S,2S)-2-羥基環丙基)-5-(1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-733).



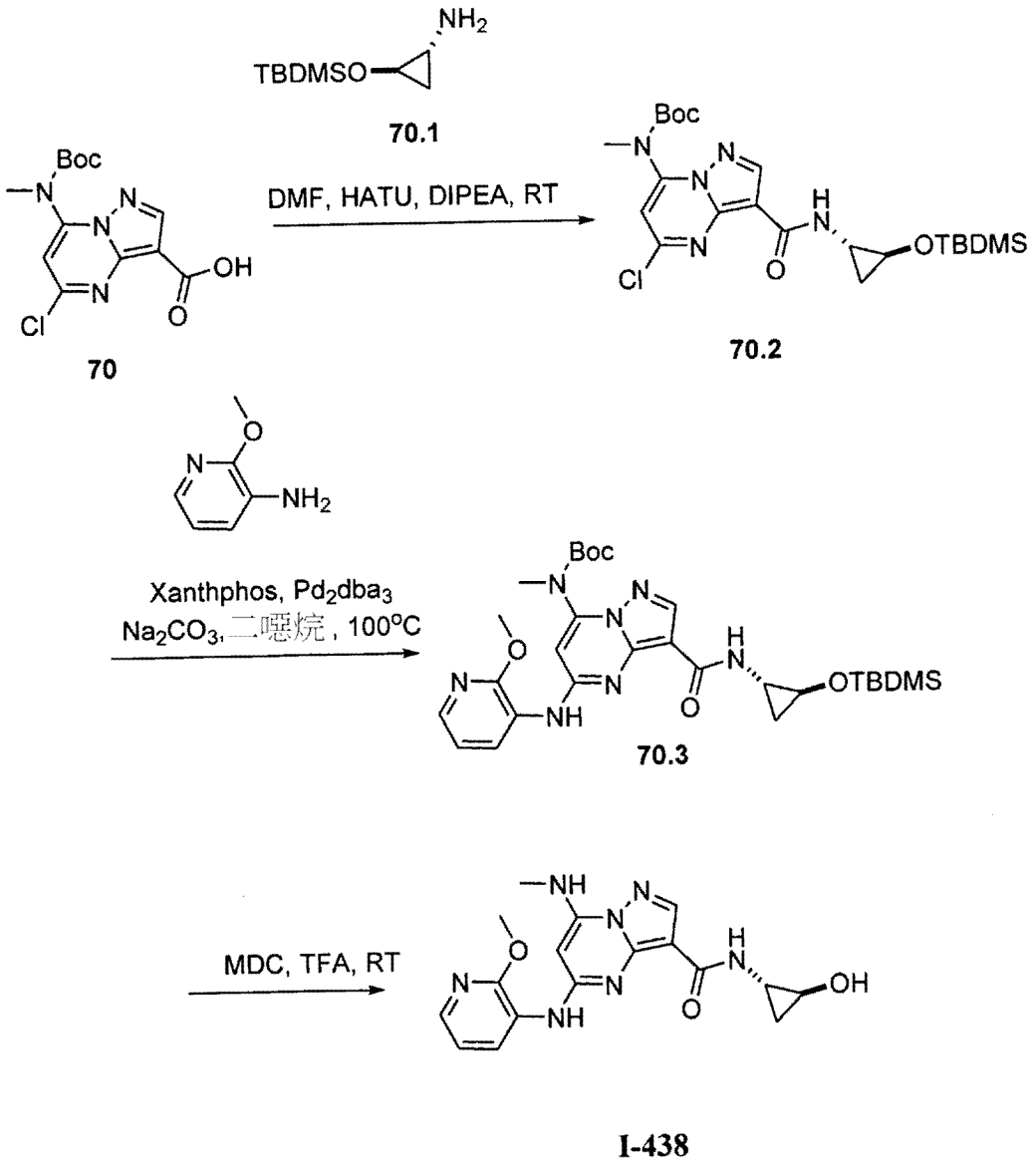
I-653 **I-732** **I-733**

【0648】 合成化合物**I-732**及**I-733.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)且以含0.1% DEA之甲醇及異丙醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-653 (實例67)**之異構體(0.8g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a. (0.026g)。MS(ES): *m/z* 406.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.16%，HPLC純度：97.46%，對掌性HPLC純度：96.12%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.79 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.42-8.41 (d,

J=2.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.71-5.70 (d, *J*=2Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 2H), 3.13-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 1.60-1.58 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.06-1.01 (m, 1H),), 0.85-0.80 (m, 1H)。

FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.025g)。MS(ES): *m/z* 406.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.16%，HPLC純度：98.21%，對掌性HPLC純度：93.76%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.79 (s, 1H), 8.64-8.63 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.71-5.70 (d, *J*=2Hz, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H 3.12-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.90 (bs, 1H), 1.59-1.58 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.05-1.01(m, 1H), 0.84-0.80 (m, 1H)。

實例70：N-((1S,2S)-2-羥基環丙基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-438).



I-438

【0649】 合成化合物**70.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**70.** (產率：71.67%)。MS (ES): *m/z* 327.08 $[M+H]^+$。

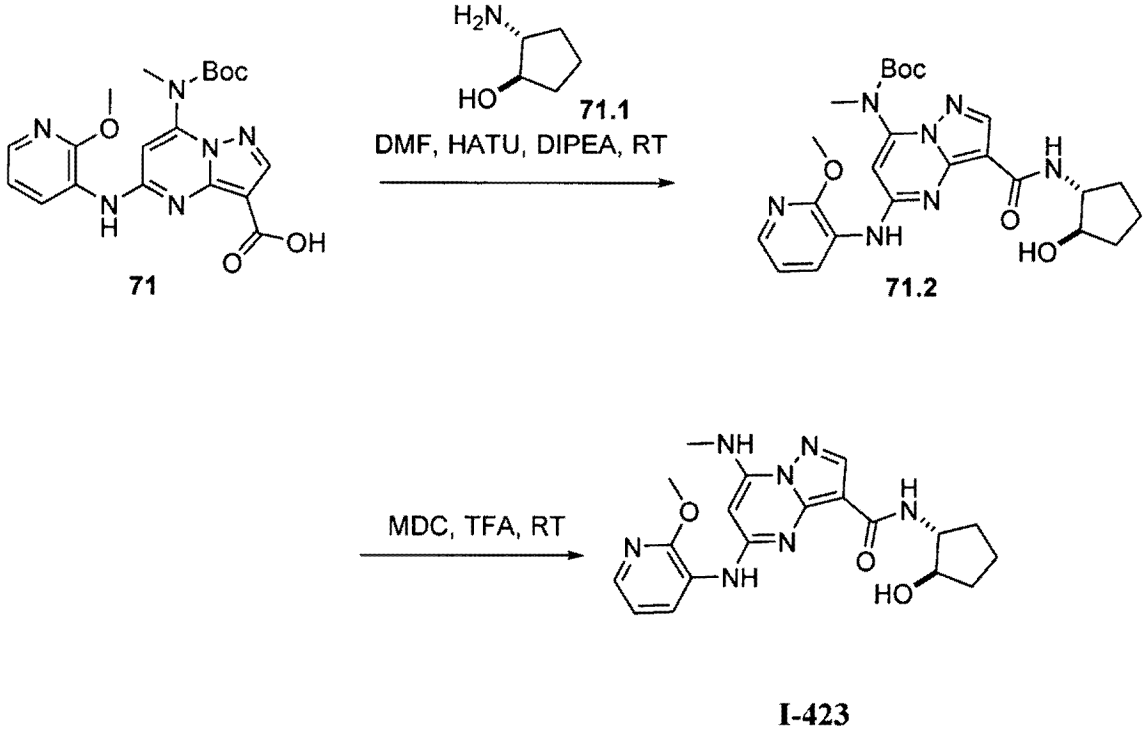
【0650】 合成化合物**70.1.** 化合物係根據**實例67**之實驗方法合成，得到**70.** (產率：92.42%)。MS (ES): *m/z* 188.36 $[M+H]^+$。

【0651】 合成化合物**70.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**70.2.** (0.340g，63.98%)，MS (ES): 497.20 $[M+H]^+$。

【0652】 合成化合物**70.3.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**70.4.** (0.162g，80.98%)，MS (ES): 584.30 $[M+H]^+$。

【0653】 合成化合物**I-438**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-438** (0.110g，97.55%)，MS (ES): *m/z* 370.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.21%，HPLC純度：90.76%，對掌性HPLC純度：47.52%，42.26%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.66-7.65 (d, *J*=4Hz 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.83-6.81 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.54-5.52 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.76-2.73 (m, 1H), 1.55 (bs, 1H)。

實例71：N-((1R,2R)-2-羥基環戊基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-423).



I-423

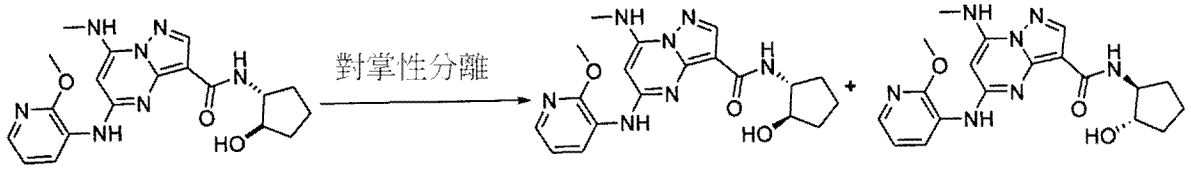
【0654】 合成化合物**71.** 化合物係根據**實例32**之實驗方案合成，得到**71.** (產率：71.18%)，MS (ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

【0655】 合成化合物**71.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**71.2.** (0.150g，62.47%)，MS (ES): 498.24 $[M+H]^+$。

【0656】 合成化合物**I-423**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-423** (0.104g，86.80%)，MS (ES): *m/z* 398.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.12%，HPLC純度：97.55%，對掌性HPLC：(48.18%，48.70%)，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.25-8.24 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.65-7.64 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.91-4.90 (d, *J*=4Hz,1H), 3.93 (s, 4H), 3.76-3.73 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.34 (bs, 4H), 0.73 (bs, 1H)。

實例72：(R)- N-((1R,2R)-2-羥基環戊基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-448)及

(S)- N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-449).



I-423 **I-448** **I-449**

【0657】 合成化合物**I-449**及**I-449.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)且以含0.1% DEA之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-423 (實例71)**之異構體(0.090g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.025g)。MS(ES): *m/z* 398.55 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91-7.90 (t, *J*=3.2Hz, 2H),

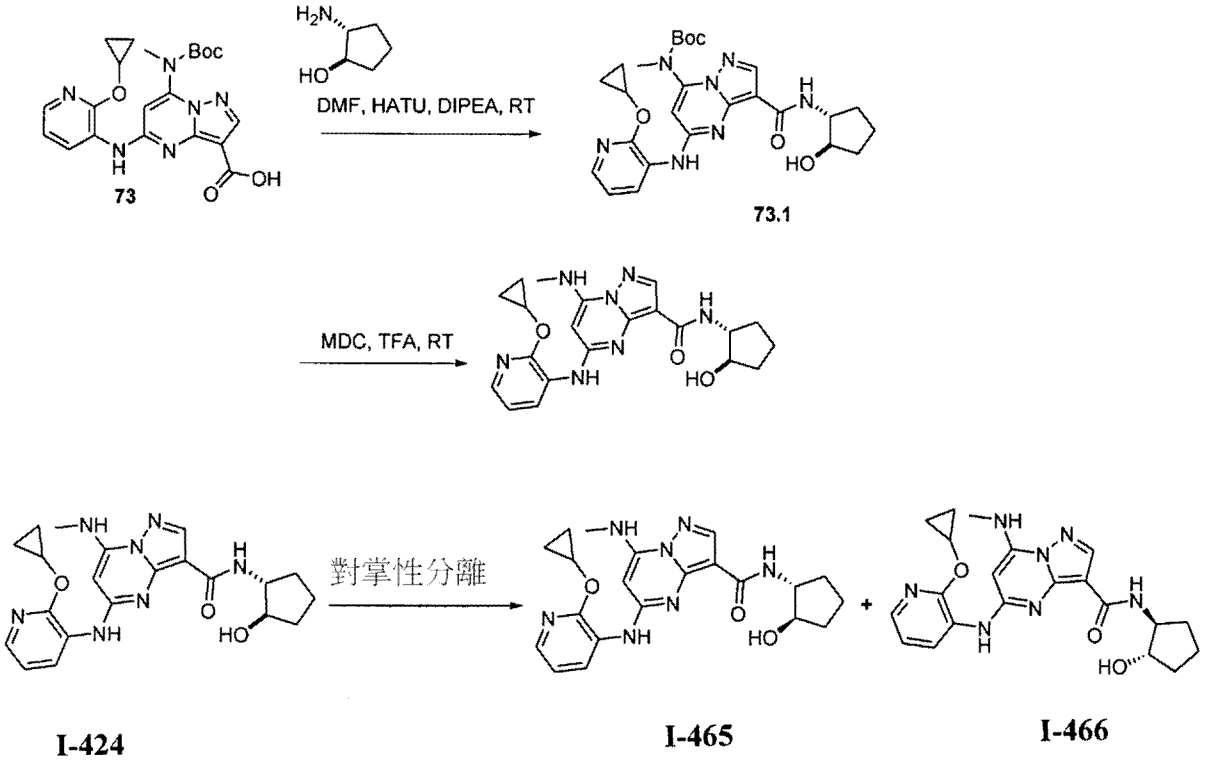
7.64-7.63 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.90 (s, *J*=7.6Hz, 1H), 4.90-4.89 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.75-3.73 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 2H)。

FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.025g)。MS(ES): *m/z* 396.6 $[M-H]^+$，LCMS純度：98.76%，HPLC純度：98.66%，對掌性HPLC純度：96.99%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91-7.90(d, *J*=3.6Hz, 2H), 7.64-7.63 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.00-6.97(m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.90(s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.75(bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=2.8Hz, 3H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 2H)。

實例73：5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-(2-羥基環戊基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-424)，

5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-((1R,2R)-2-羥基環戊基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-465)及

5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-((1S,2S)-2-羥基環戊基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-466).



【0658】 合成化合物**73**：化合物係根據**實例56**之實驗方案合成，得到**73.** (產率：79.78%)。MS (ES): *m/z* 441.18 $[M+H]^+$。

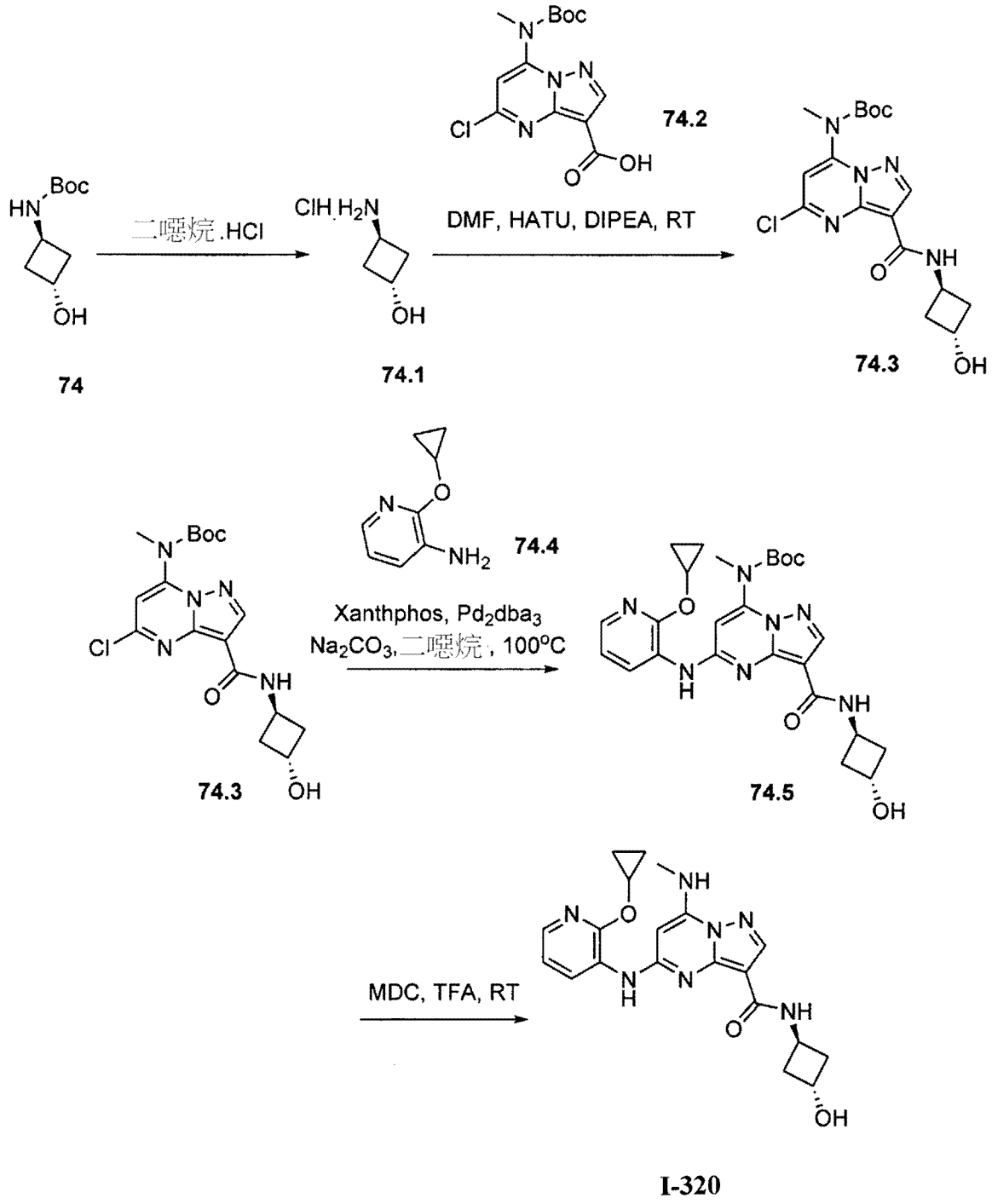
【0659】 合成化合物**73.1**：化合物係使用通用程序A合成，得到**73.1** (0.147g，61.83%)。MS (ES): *m/z* 524.59 $[M+H]^+$。

【0660】 合成化合物**I-424**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-424** (0.118g，99.25%)。MS (ES): *m/z* 424.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.91%，對掌性HPLC：49.99%及50.00% ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.71 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.64-7.62 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.91-4.90 (d, *J*=4.0, 1H), 4.35-4.34 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.75-3.74(m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.26-1.21(m, 2H), 0.80-0.73 (m, 4H)。

【0661】使用管柱(CHIRALPAK AD-H (250mm*4.6mm, 5μ)，以含0.1% DEA之IPA:MeOH (50:50)作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-424**之異構體(0.118g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.015g)。MS(ES): *m/z* 424.28 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.17%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.71 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.63-7.61 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.90-4.89 (d, *J*=4.0, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.75-3.74(m, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=8.0Hz, 3H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.27-1.18(m, 2H), 0.80-0.72 (m, 4H)。

【0662】FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.016g)。MS(ES): *m/z* 424.33 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.91%，對掌性HPLC純度：97.19%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ):): 8.70 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.63-7.61 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.90-4.89 (d, *J*=4.0, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=8.0Hz, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.27-1.20(m, 2H), 0.80-0.72 (m, 4H)。

實例74：5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-320).



I-320

【0663】 合成化合物**74.1.** 在0℃下，向**74** (0.50g，2.67mmol，1.0eq)中添加鹽酸之二噁烷溶液(5mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**74.1** (0.30g，90.91%)。MS(ES): *m/z* 124.58 $[M+H]^+$。

【0664】 合成化合物**74.2.** 化合物係根據核心之通用合成方法合成，得到**74.2**。

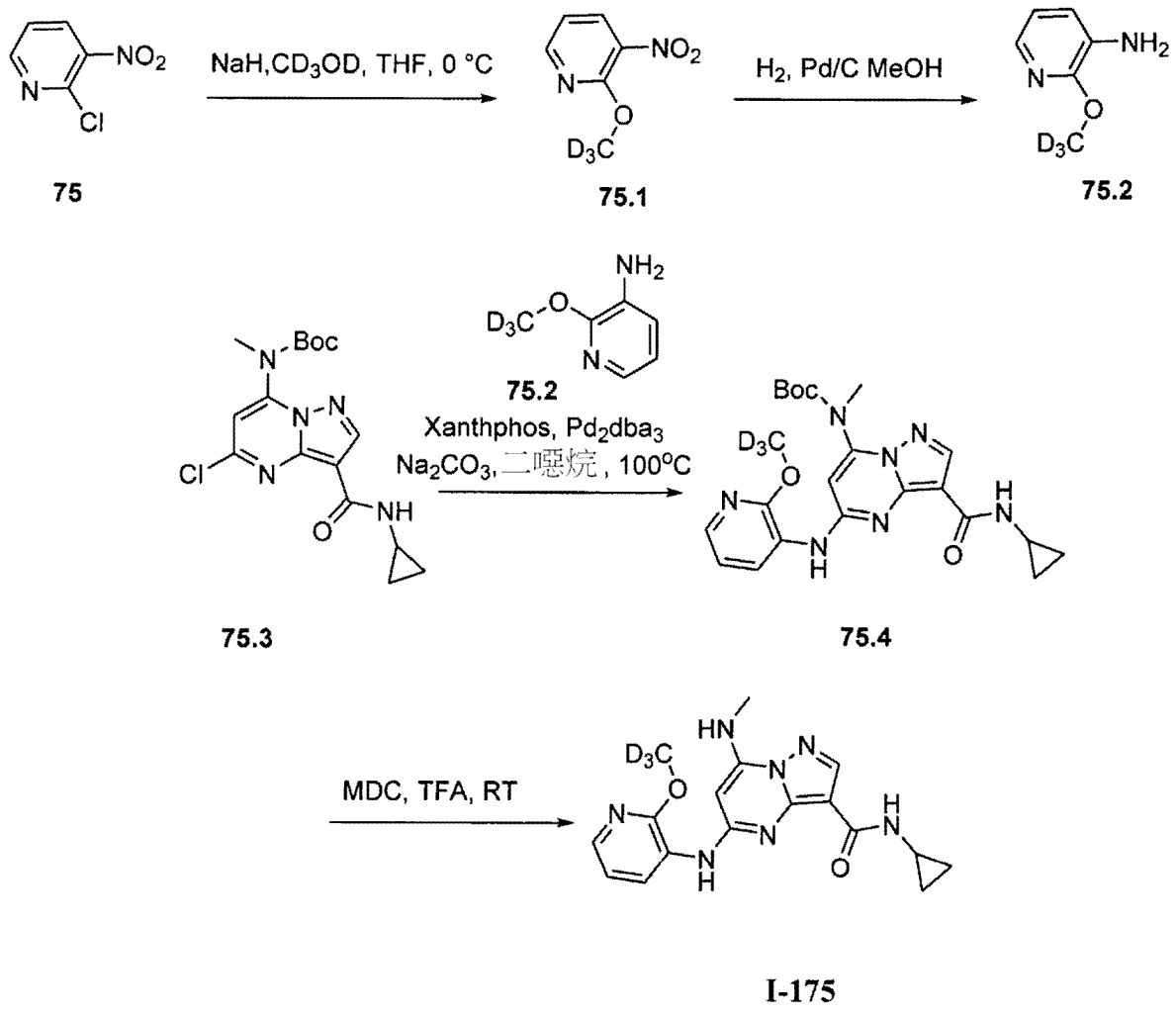
【0665】 合成化合物**74.3.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**74.3** (產率：26.02%)。MS (ES): *m/z* 396.84 $[M+H]^+$ 。

【0666】 合成化合物**74.4.** 化合物係根據**實例55**之實驗方案合成。

【0667】 合成化合物**74.5.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**74.5** (0.05g，38.84%)。MS (ES): *m/z* 510.57 $[M+H]^+$ 。

【0668】 合成化合物**I-320.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-320** (0.02g，62.23%)。MS(ES): *m/z* 410.45 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：95.11%，HPLC純度：95.18%，對掌性HPLC：98%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.75 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96- 7.86 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.10-5.09 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 2H), 4.24-4.23 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 3.18-3.17 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.19-2.13(m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 0.81-0.75 (m, 3H)。

實例75：N-環丙基-5-((2-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-175).



75 75.1 75.2

75.3 75.4

I-175

【0669】 合成化合物**75.2.** 在氮氣下，向**75** (1g，6.31mmol，1eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.505g，12.62mmol，2eq)，隨後添加四氘甲醇(0.250g，6.94mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在13%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**75.2** (0.900g，90.80%)，MS(ES): *m/z* 158.14 $[M+H]^+$。

【0670】 合成化合物**75.3.** 向**75.2** (0.900g，5.73mmol，1.0eq)於甲醇(10ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.220g)。在室溫下，使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗

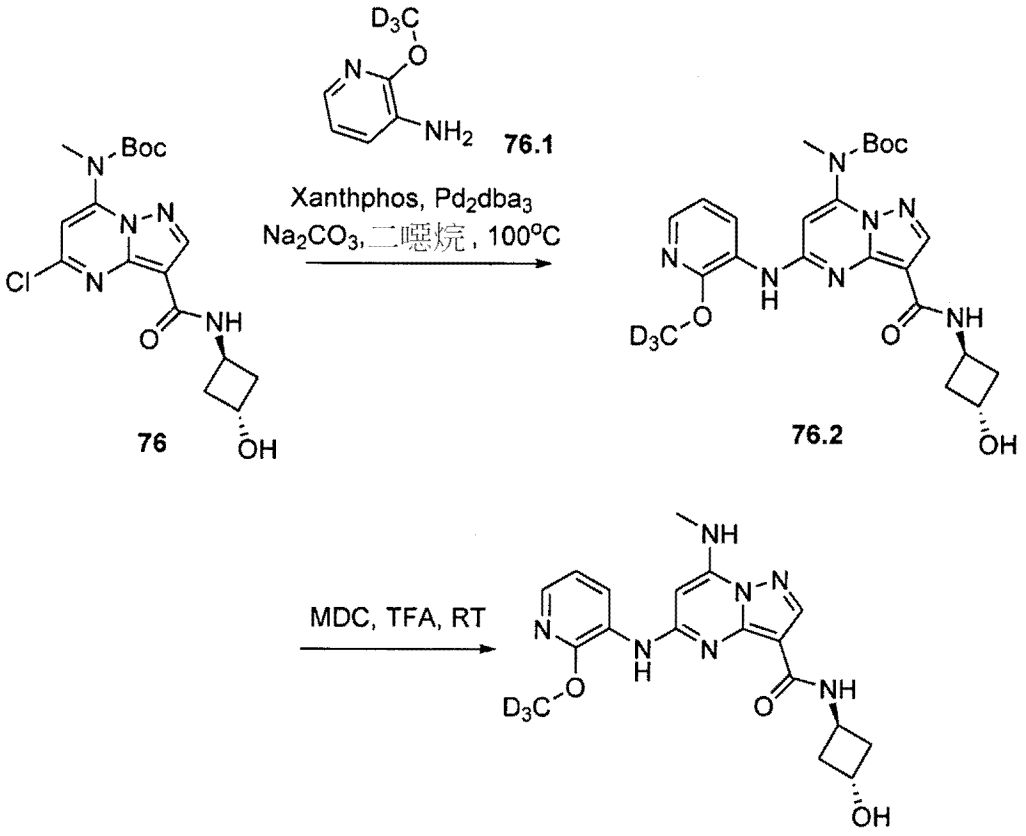
滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用戊烷濕磨進一步純化，得到純**75.3** (0.650g，89.25%)。MS (ES): *m/z* 128.16 $[M+H]^+$。

【0671】 合成化合物**75.4.** 化合物係根據**實例27**之實驗方案合成，得到**75.4** (產率：57.16%)，MS (ES): *m/z* 366.82 $[M+H]^+$。

【0672】 合成化合物**75.5.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**75.5** (0.075g，60.10%)，MS (ES): *m/z* 457.52 $[M+H]^+$。

【0673】 合成化合物**I-175**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-175** (0.035g，59.78%)，MS (ES): *m/z* 357.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.53%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.80-7.79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.80-2.76 (m, 1H), 0.72-0.68 (m, 2H), 0.37-0.35 (m, 2H)。

實例76：N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-5-((2-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-321).



I-321

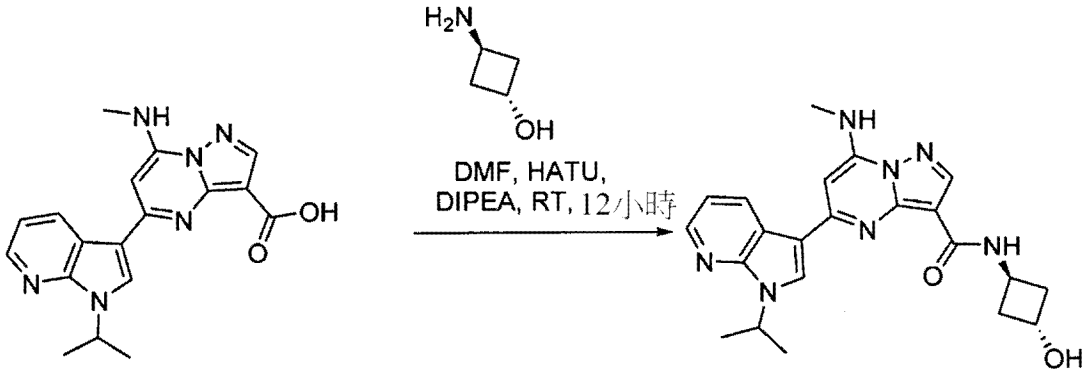
【0674】 合成化合物**76.** 化合物係根據**實例74**之實驗方案合成。

【0675】 合成化合物**76.1.** 化合物係根據**實例75**之實驗方案合成。

【0676】 合成化合物**76.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**76.2.** (0.06g，48.81%)。MS (ES): *m/z* 487.55 $[M+H]^+$。

【0677】 合成化合物**I-321.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-321** (0.02g，56.66%)。MS(ES): *m/z* 387.43 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.02%，HPLC純度：97.27%，對掌性HPLC：98.24%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93- 7.88 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.10(s, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.19-2.13(m, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H)。

實例77：N-((1r,3r)-3-羥基環丁基)-5-(1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-630).



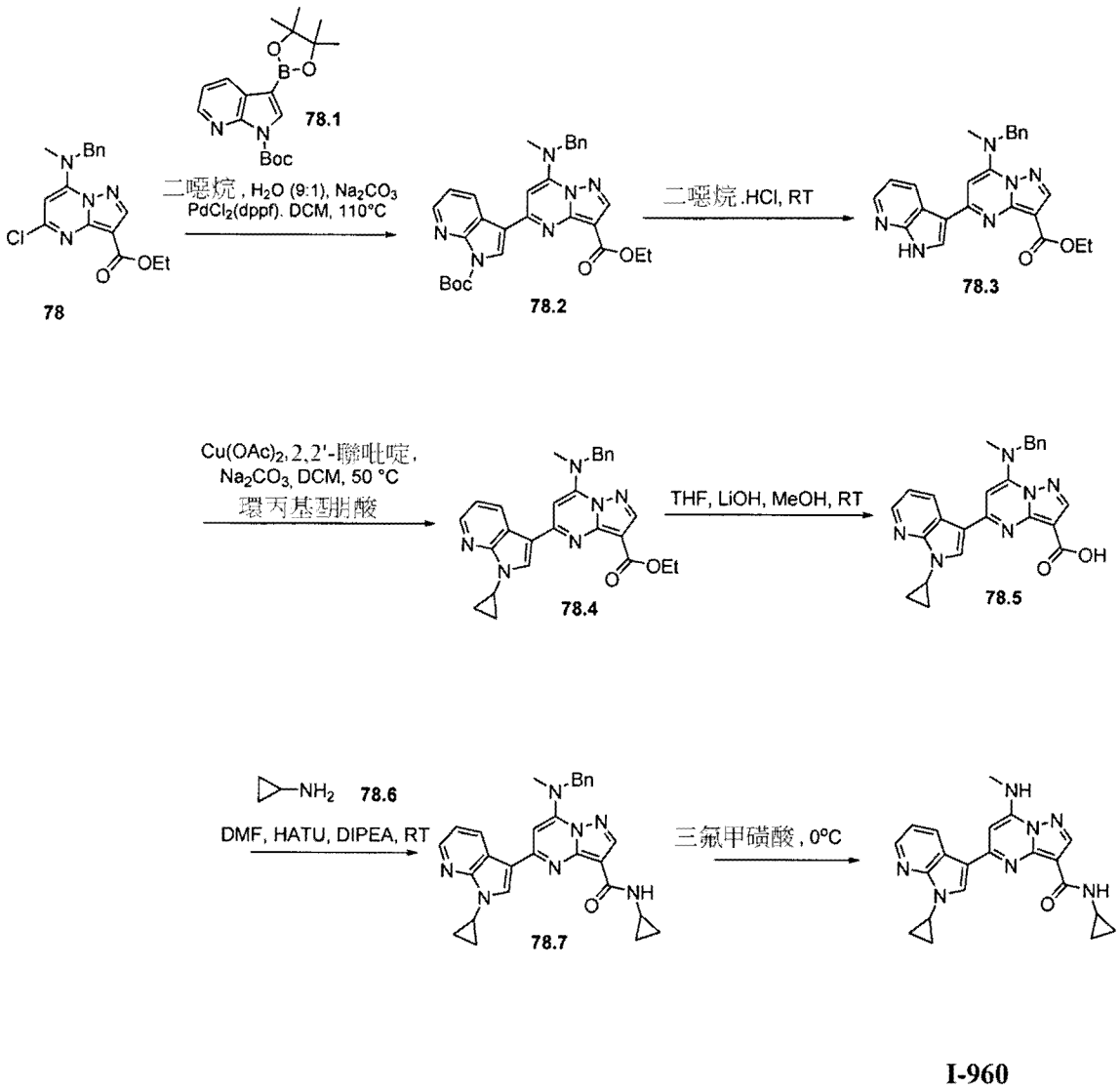
77

I-630

【0678】合成化合物**77** 化合物係根據**實例67**之實驗方案合成(0.12g，75.40%)。MS(ES): *m/z* 351.38 $[M+H]^+$。

【0679】合成化合物**I-630**：化合物係使用通用程序A合成，得到**I-630** (0.035g，34.39%)。MS(ES): *m/z* 420.49 $[M+H]^+$。 LCMS純度：100%，HPLC純度：99.67%，對掌性HPLC純度：98.60%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80-8.79 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 8.42-8.41 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.24-5.20 (m, 2H), 4.57-4.56 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.46-4.45 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.34-2.28 (m, 4H), 1.60-1.59 (d, *J*=6.8Hz, 6H)。

實例78：N-環丙基-5-(1-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-960).



I-960

【0680】 合成化合物**78.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**78.** (產率：45%), MS(ES): *m/z* 345.10 $[M+H]^+$。

【0681】 合成化合物**78.2.** 使氬氣淨化穿過**78** (3.5g，10.15mmol，1.0eq)、**78.1** (4.5g，13.19 mmol，1.3eq)及碳酸鈉(2.6g，25.37mmol，2.5eq)於1,4二噁烷:水(140mL，9:1)中之攪拌溶液，保持15分鐘，將二氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II) (0.738mg，1.01mmol，0.1eq)添加至其中且再淨化10分鐘。在110℃下攪拌反應6小時。反應完成後，將反應混合物倒於水上並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**78.2.** (3.1g，57.99%)。MS (ES):

m/z 527.24[M+H]$^+$。

【0682】 合成化合物**78.3.** 向**78.2** (3.1g，5.88mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(60mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，殘餘物與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌，用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**78.3.** (2.1g，83.64%)。MS (ES): *m/z* 427.18 [M+H]$^+$。

【0683】 合成化合物**78.4.** 使氬氣淨化穿過**78.3** (1.0g，2.34mmol，1.0eq)、環丙基硼酸(0.261g，3.04 mmol，1.3eq)及乙酸銅(1.0g，5.85mmol，2.5eq)於二氯甲烷(80mL)中之攪拌溶液，保持15分鐘，將2,2'-聯吡啶(0.182 mg，1.17 mmol，0.5eq)添加至其中且再淨化10分鐘。在50℃下攪拌反應6小時。反應完成後，反應混合物倒於水上並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**78.4.** (0.539 g，49.27%)。MS (ES): *m/z* 467.22 [M+H]$^+$。

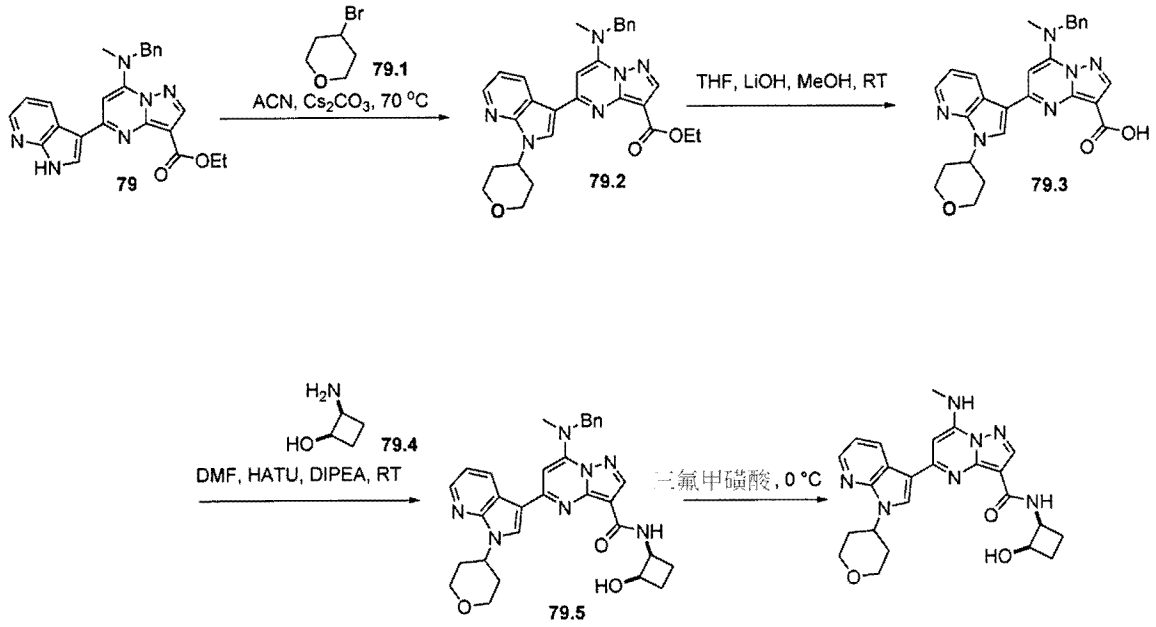
【0684】 合成化合物**78.5.** 向**78.4** (0.539g，1.15mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇(12mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.276g，11.5mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**78.5.** (0.4g，78.96%)。MS(ES): *m/z* 439.18 [M+H]$^+$。

【0685】 合成化合物**78.7.** 化合物係使用通用程序A合成，得到

78.7. (0.065g，59.68%)，MS (ES): 478.23 $[M+H]^+$。

【0686】 合成化合物**I-960.** 將**78.2** (0.065g，0.13mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)中之混合物冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(1mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-960** (0.040g，75.85%)，MS (ES): *m/z* 388.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.01%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.65-8.63 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32-8.31 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.84-6.82 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.81-3.78 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.11-3.09 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.94-2.93 (m, 1H), 1.56 (bs, 1H), 1.24 (bs, 2H), 0.88-0.86 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.62 (bs, 2H)。

實例79：N-(2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1048).



I-1048

【0687】 合成化合物**79.** 化合物係根據**實例78**之實驗方案合成，得到**79.** (產率：83.64%)，MS (ES): *m/z* 427.18 $[M+H]^+$。

【0688】 合成化合物**79.2.** 在0℃下，向**79** (0.5g，1.17mmol，1.0eq)及**79.1** (0.386g，2.34mmol，1.2eq)於乙腈(15mL)中之冷溶液中添加碳酸銫(0.9g，2.92mmol，2.5eq)。在70℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**79.2.** (0.150g，25.06%)。MS (ES): *m/z* 511.24 $[M+H]^+$。

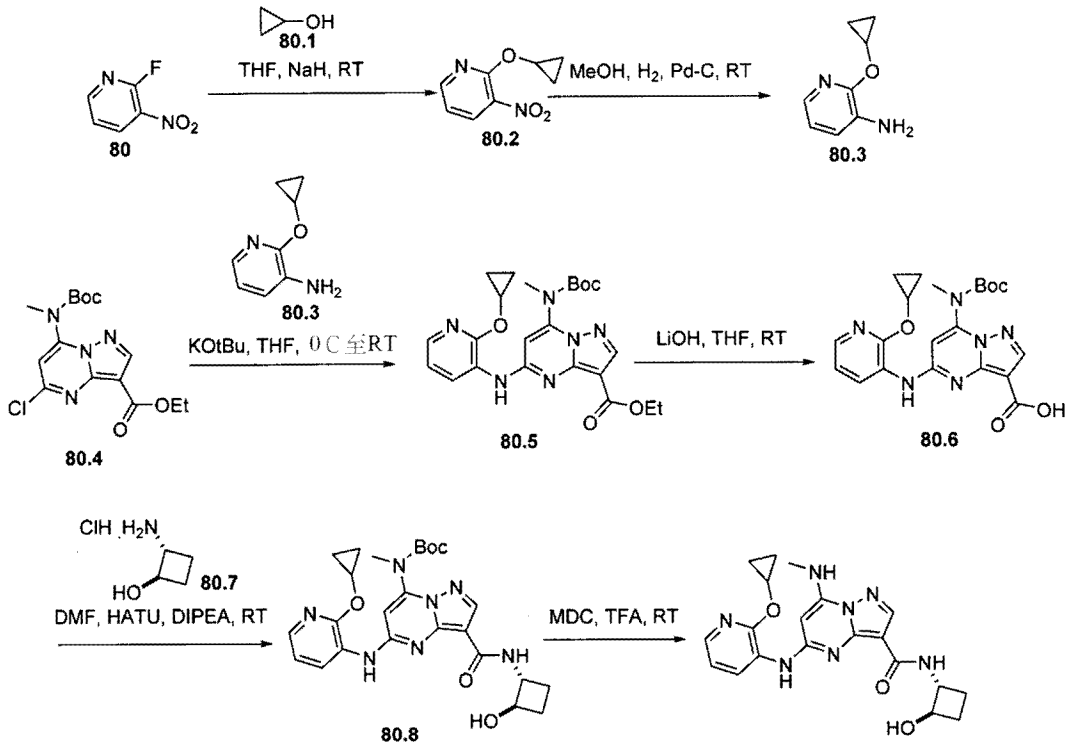
【0689】 合成化合物**79.3.** 向**79.2** (0.150g， 0.29mmol，1.0eq)於甲醇:四氫呋喃(4mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.069g，2.9mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應24小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾

燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**79.3.** (0.140g，98.76%)。MS(ES): *m/z* 483.21 $[M+H]^+$。

【0690】 合成化合物**79.5.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**79.5.** (0.135g，84.35%)，MS (ES): 552.27 $[M+H]^+$。

【0691】 合成化合物**I-1048**：將**79.5** (0.035g，0.063mmol，1.0eq)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(0.5mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-1048** (0.025g，85.38%)，MS (ES): *m/z* 462.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.10%，HPLC純度：96.75%，對掌性HPLC：52.72%，47.27%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99-8.97 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.38-8.37 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.85-8.84 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.15-5.14 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.63-4.60 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.46 (bs, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.66-3.61 (t, *J*=10.4Hz, 2H), 3.17-3.16 (t, *J*=4.8Hz, 3H), 2.33-2.25 (m, 4H), 2.09 (bs, 3H), 1.94-1.88 (m, 1H)。

實例80：5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-((1R,2R)-2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-366).



I-366

【0692】 合成化合物**80.2.** 在氮氣下，向**80** (1g，7.04mmol，1.0eq) 於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.323g，14.08mmol，2.0eq)，隨後添加環丙醇(0.530g，9.15mmol，1.3eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在3-4%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**80.2** (0.900g，70.98%)，MS(ES): *m/z* 181.16 $[M+H]^+$。

【0693】 合成化合物**80.3.** 向**80.2** (0.900g，5.00mmol，1.0eq)於甲醇(10mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.4g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用戊烷濕磨進一步純化，得到純**80.3** (0.600g，79.98%)。MS (ES): *m/z* 151.18 $[M+H]^+$。

【0694】 合成化合物**80.4** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**80.4.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【0695】 合成化合物**80.5.** 在0℃下，向**80.4** (0.600g，1.69mmol，1.0eq)及**80.3** (0.253g，1.69mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(3.4mL，3.38mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**80.5** (0.480g，60.58%)。MS (ES): *m/z* 469.51 $[M+H]^+$。

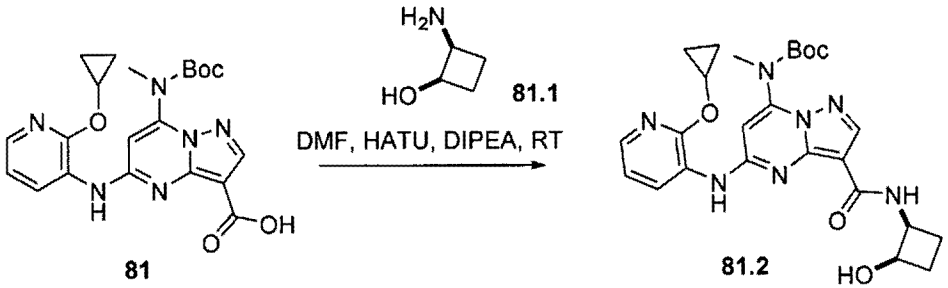
【0696】 合成化合物**80.6.** 向**80.5** (0.480g，1.02mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.428g，10.2mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純**80.6** (0.300g，66.48%)。MS(ES): *m/z* 441.46 $[M+H]^+$。

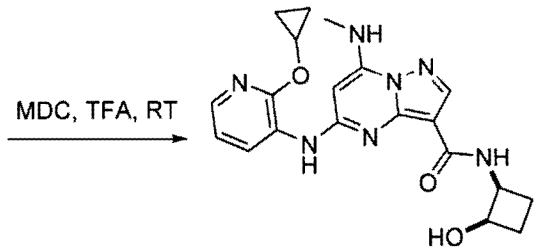
【0697】 合成化合物**80.8.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**80.8.** (0.127g，73.18%)。MS (ES): *m/z* 510.17 $[M+H]^+$。

【0698】 合成化合物**I-366.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-366** (0.095g，87.43%)。MS (ES): *m/z* 410.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.41%，對掌性HPLC純度：49.33%+49.52%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.76 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.34-

5.32 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.21-4.41 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.56-1.34 (m, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.03-0.74 (m, 4H)。

實例81：5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-(2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-392).





I-392

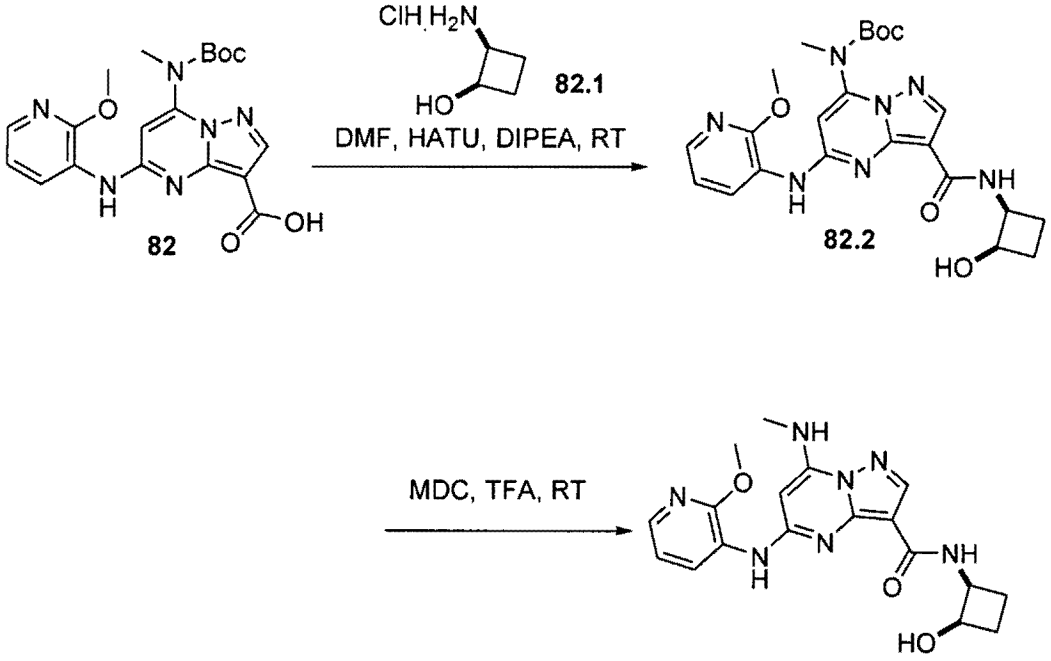
【0699】 合成化合物**81.** 化合物係根據**實例80**之實驗方案合成，得到**81.** (產率：66.48%)，MS (ES): *m/z* 441.46 $[M+H]^+$。

【0700】 合成化合物**81.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**81.2.** (0.120g，69.15%)，MS (ES): 510.24 $[M+H]^+$。

【0701】 合成化合物**I-392**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-392** (0.090g，93.34%)，MS (ES): *m/z* 410.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.85%，對掌性HPLC：59.62%，50.37%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.68-8.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.57 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.91 (bs, 1H), 7.87-7.86 (d,

J=4.4Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.36 (bs, 1H), 4.31(bs, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.14 (bs, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.72 (bs, 1H), 0.81 (bs, 4H)。

實例82：N-(2-羥基環丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-390).



I-390

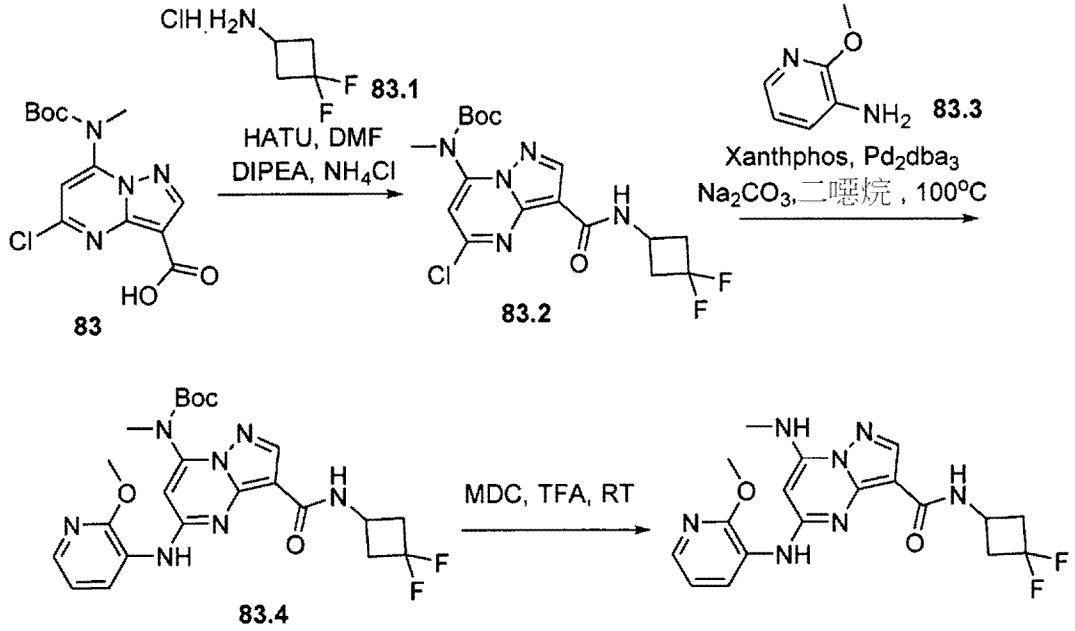
【0702】 合成化合物**82.** 化合物係根據**實例32**之實驗方案合成，得到**82.** (產率：71.18%)。MS(ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

【0703】 合成化合物**82.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**82.2.** (0.150g，64.28%)，MS (ES): 554.27 $[M+H]^+$。

【0704】 合成化合物**I-390**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-390** (0.110g，92.48%)，MS (ES): *m/z* 384.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.00%，對掌性HPLC：48.85%，50.78%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H),

7.84-7.82 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.26-5.26 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.36 (bs, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.68 (bs, 1H), 1.04-1.03 (d, *J*=6.4Hz, 2H)。

實例83：N-(3,3-二氟環丁基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-338).



I-338

【0705】 合成化合物**83.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**83.** (產率：71.67%)。MS (ES): *m/z* 327.08 $[M+H]^+$。

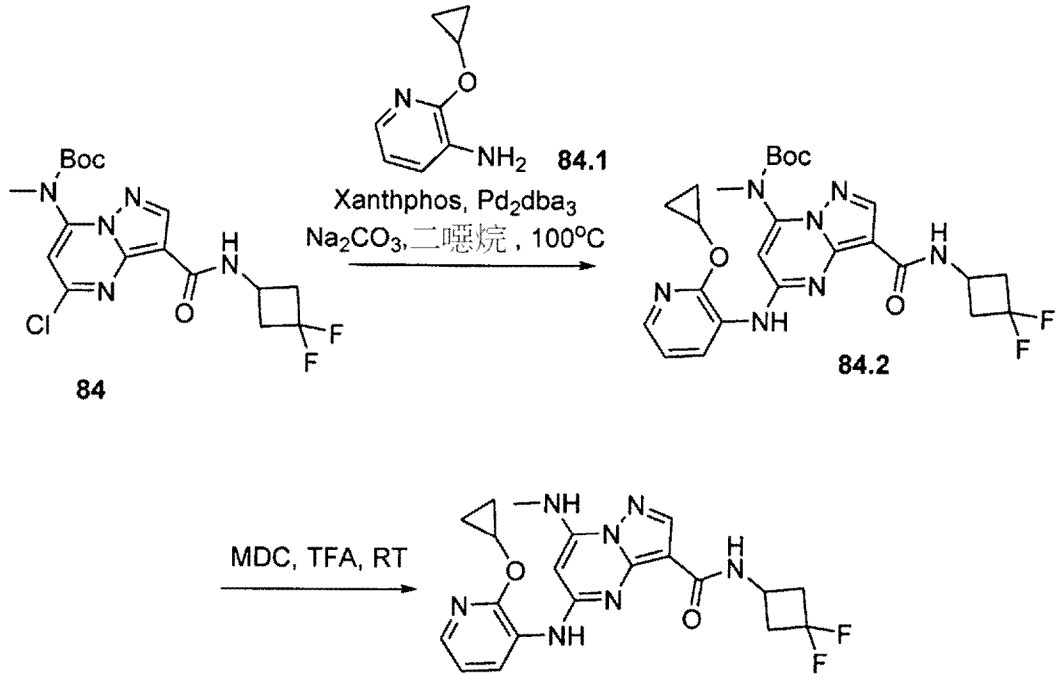
【0706】 合成化合物**83.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**83.2** (0.300g，47.15%)，MS (ES): *m/z* 416.83 $[M+H]^+$。

【0707】 合成化合物**83.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**83.4** (0.050g，41.29%)，MS (ES): *m/z* 504.51 $[M+H]^+$。

【0708】 合成化合物**I-338**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-338** (0.025g，62.41%)，MS (ES): *m/z* 404.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：

99.60%，HPLC純度：99.57%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01-8.00 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.02-7.00 (t, *J*=8Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.25 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 4H), 2.46 (m, 3H)。

實例84：5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-(3,3-二氟環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-339).



I-339

【0709】 合成化合物**84.** 化合物係根據**實例83**之實驗方案合成。

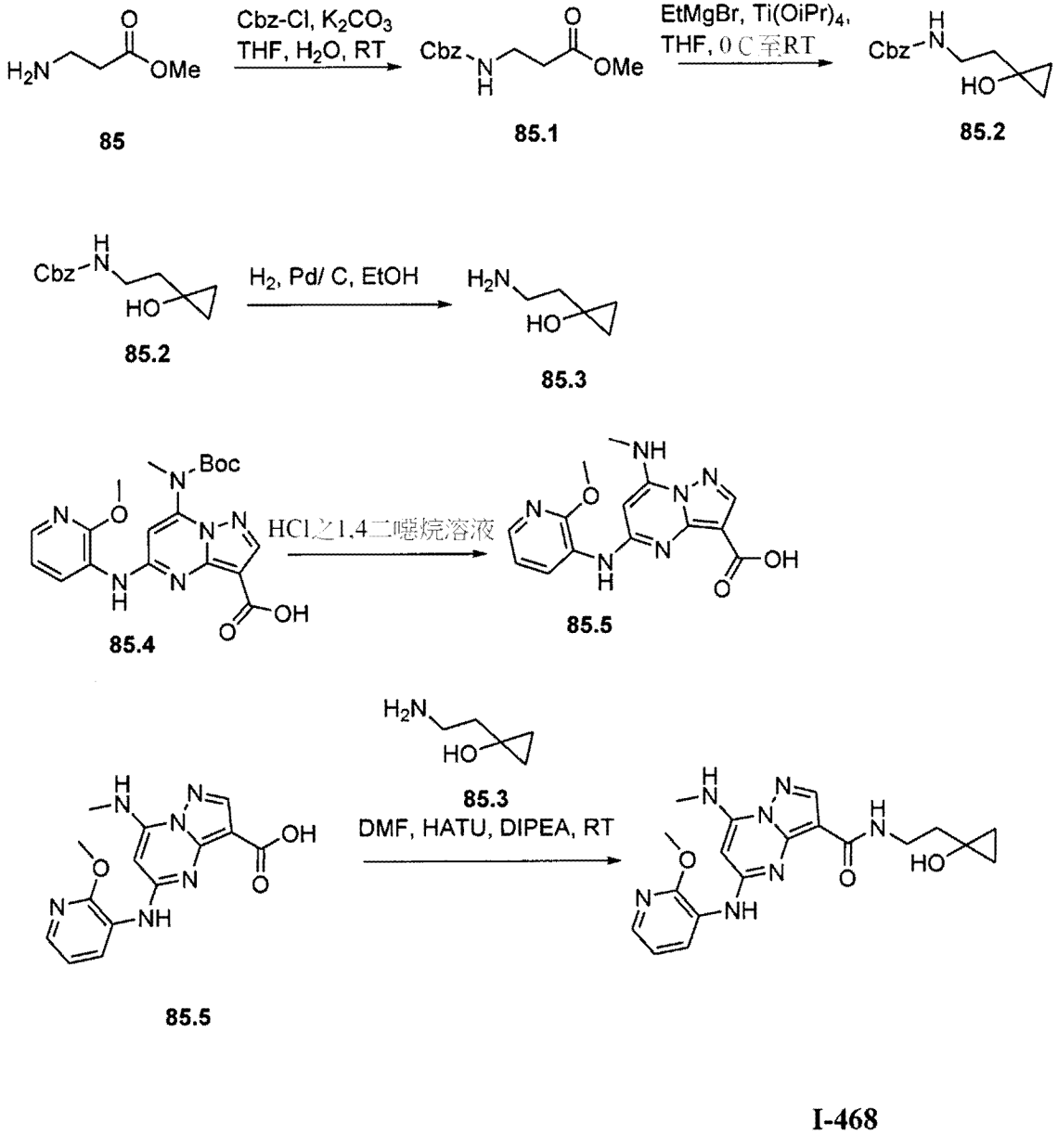
【0710】 合成化合物**84.1.** 化合物係根據**實例55**之實驗方案合成。

【0711】 合成化合物**84.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**84.2** (0.052g，40.83%)，MS (ES): *m/z* 530.55 $[M+H]^+$

【0712】 合成化合物**I-339**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-339** (0.025g，59.29%)，MS (ES): *m/z* 430.21 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.66%，HPLC純度：97.54%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77 (s,

1H), 8.30-8.28 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4Hz, 2H), 7.95-7.94 (t, *J*=4Hz, 1H), 7.04-7.03 (t, *J*=4Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.359-4.351 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 4H), 2.46 (m, 3H), 0.78-0.73 (m, 4H),.

實例85：N-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-468).



85 85.1 85.2 85.2 85.3 85.4 85.5 85.3 85.5 I-468

【0713】 合成化合物**85.1.** 向**85** (2g，1.43mmol，1.0eq)於四氫呋

喃(25mL)及水(15mL)中之溶液中添加碳酸鉀(5.93g，4.29mmol，3.0eq)。攪拌反應混合物30分鐘並在0℃下添加氯甲酸苯甲酯(2.93g，1.72mmol，1.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由30%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**85.1** (2.5g，產率：54.33%)。MS (ES): *m/z* 238.26 $[M+H]^+$。

【0714】 合成化合物**85.2.** 經45分鐘向**85.1** (1g，4.22mmol，1.0eq)及異丙醇鈦(IV)(0.36g，1.26mmol，0.3eq)於四氫呋喃(25mL)中之冷溶液中逐滴添加溴化乙基鎂(1M)之四氫呋喃溶液(12.63mL，12.63mmol，3.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物8小時。將反應混合物轉移至1N鹽酸中。用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用飽和碳酸氫鈉及鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由20%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**85.2** (0.4g，產率：40.34%)。MS (ES): *m/z* 236.28 $[M+H]^+$。

【0715】 合成化合物**85.3.** 向**85.2** (1g，4.25mmol，1.0eq)於乙醇(10mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.33g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物並用乙醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**85.3** (0.3g，69.78%)。MS(ES): *m/z* 102.15 $[M+H]^+$。

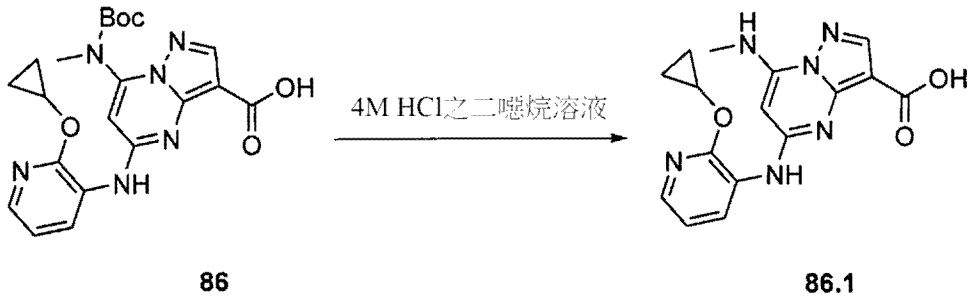
【0716】 合成化合物**85.4.** 化合物係根據**實例32**之實驗方案合成，得到**85.4** (產率：71.18%)，MS (ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

【0717】 合成化合物**85.5.** 向**85.4** (0.150g，0.36mmol，1.0eq)添加

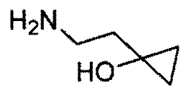
4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(3mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**85.5** (0.110g，100%)。MS (ES): *m/z* 315.38 $[M+H]^+$。

【0718】 合成化合物**I-468.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**I-468.** (產率：0.04g，33.03%)。MS (ES): *m/z* 398.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.00%，HPLC純度：95.25%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.31-8.29 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.84-7.81 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.47-3.42 (m, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 0.54-0.53 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.34-0.31 (m, 2H)。

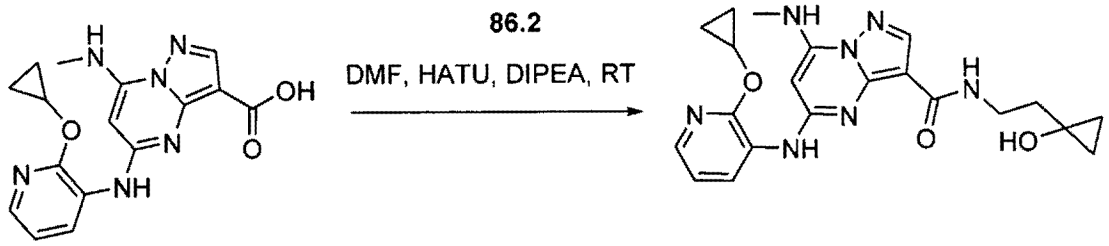
實例86：5-((2-環丙氧基吡啶-3-基)胺基)-N-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-469).



86 **86.1**



86.2



86.1 **I-469**

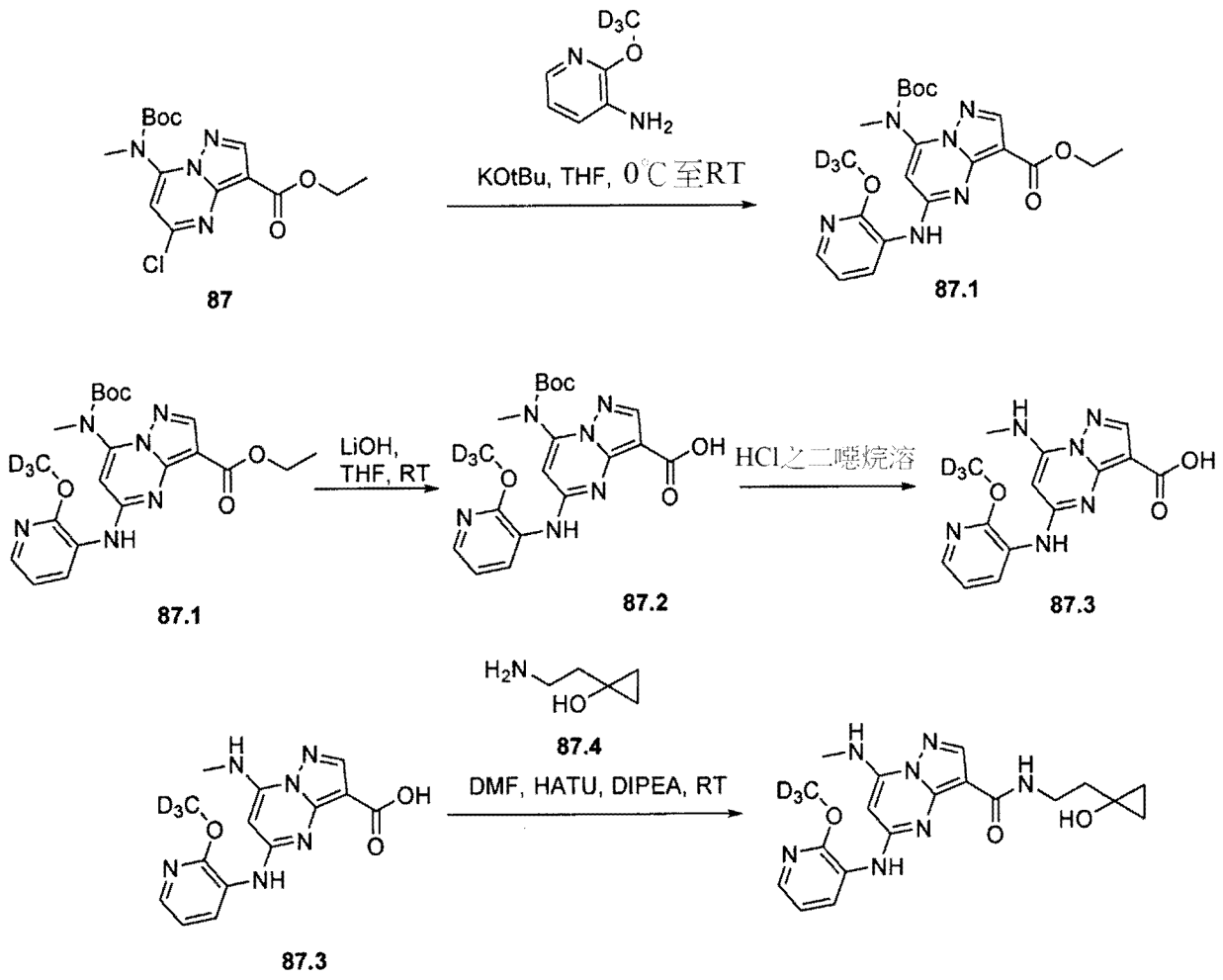
【0719】 合成化合物**86.** 化合物係根據**實例56**之實驗方案合成，得到**86**。

【0720】 合成化合物**86.1.** 向**86** (0.2g，0.45mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(3mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**86.1** (0.120g，77.65%)。MS (ES): *m/z* 341.34 $[M+H]^+$。

【0721】 合成化合物**86.2** 化合物係根據**實例85**之實驗方案合成，得到**86.2**。

【0722】 合成化合物**I-469.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**I-469.** (產率：0.04g，33.03%)。MS (ES): *m/z* 424.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.51%，HPLC純度：95.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.70 (s, 1H), 8.31-8.29 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.05-7.02 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.45-3.43 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.62-1.52 (m, 2H), 0.86-0.76 (m, 4H), 0.53 (s, 2H), 0.342 (s, 2H)。

實例87：N-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-5-((2-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-470).



I-470

【0723】 合成化合物**87.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**87.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【0724】 合成化合物**87.1.** 在0℃下，向**87** (1.0g，2.82mmol，1.0eq)及2-(甲氧基-d3)吡啶-3-胺(0.36g，2.82mmol，1.0eq)於四氫呋喃(30mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(5.6mL，5.64mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**87.1** (0.9g，71.68%)。MS (ES): *m/z* 446.49 $[M+H]^+$。

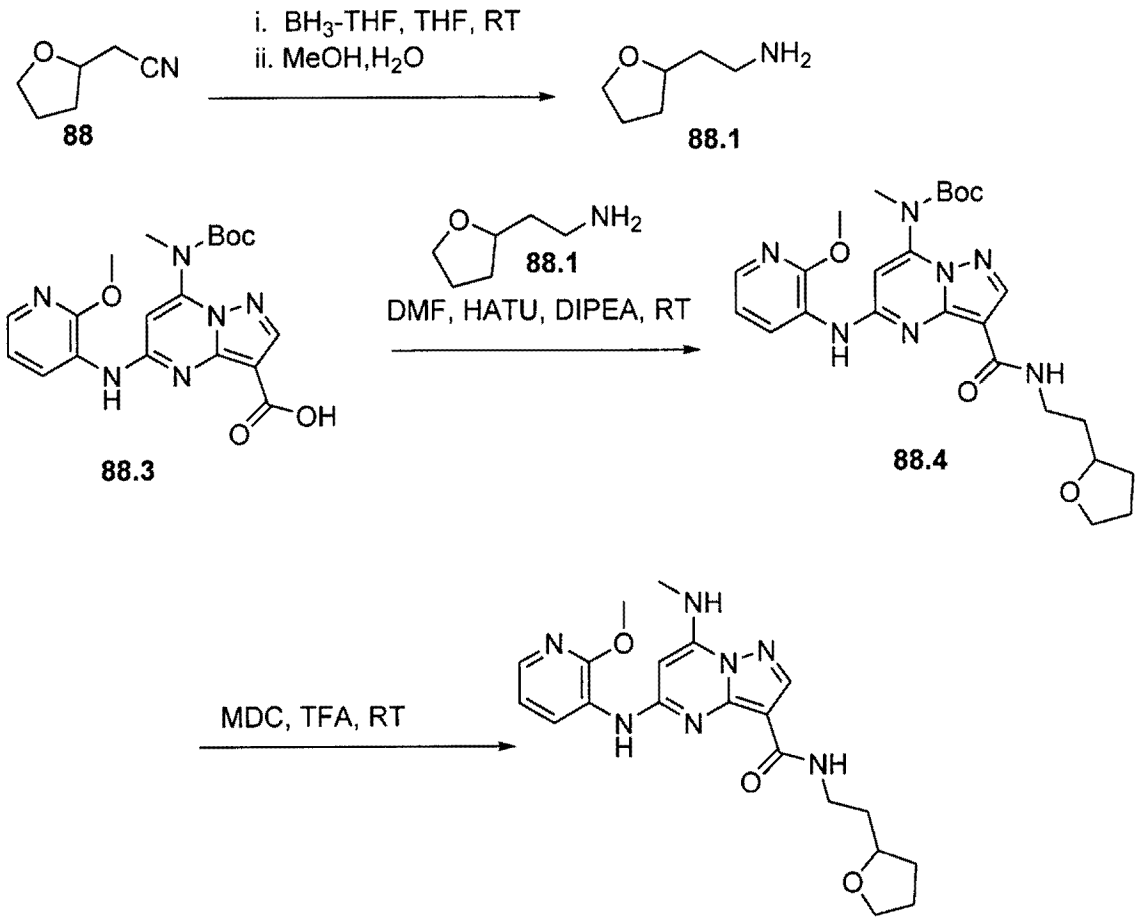
【0725】 合成化合物**87.2.** 向**87.1** (0.9g，2.02mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(8mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.848g，20.2mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**87.2** (0.6g，71.15%)。MS(ES): *m/z* 418.44 $[M+H]^+$。

【0726】 合成化合物**87.3.** 化合物係根據通用程序C合成，得到**87.3.** (0.4g，87.70%)。MS(ES): *m/z* 318.44 $[M+H]^+$。

【0727】 合成化合物**87.4.** 化合物係根據**實例85**之實驗方案合成，得到**87.4**。

【0728】 合成化合物**I-470.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**I-470.** (產率：0.04g，33.03%)。MS (ES): *m/z* 401.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.37%，HPLC純度：96.38%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.61 (s, 2H), 0.53 (bs, 2H), 0.33 (bs, 2H)。

實例88：5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)-N-(2-(四氫呋喃-2-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-418).



I-418

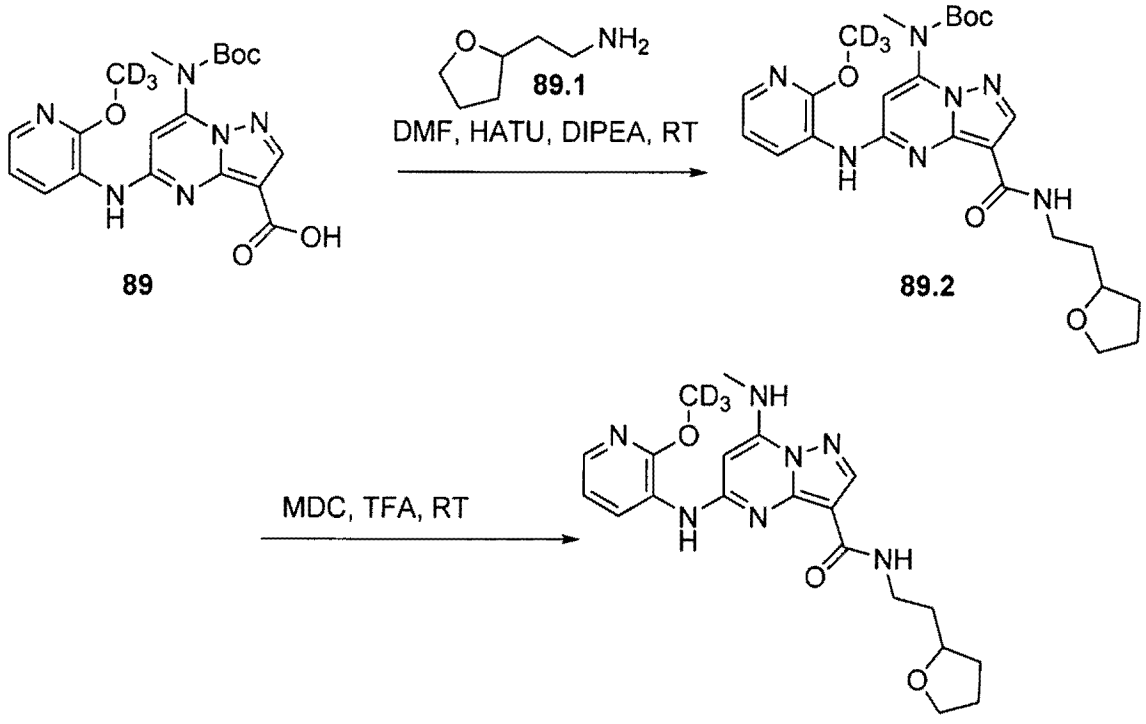
【0729】 合成化合物**88.1.** 向**88** (1 g，9.09mmol，1.0eq)於四氫呋喃(20 mL)中之冷溶液中添加硼烷-四氫呋喃(63 mL，63.06 mmol，7.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，在0℃下緩慢添加甲醇並在室溫下攪拌反應混合物15分鐘。減壓濃縮反應混合物，得到粗品。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在10%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**88.1** (0.350 g，33.77%)。1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): 3.80-3.70 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.02 (bs, 2H), 2.68-2.56 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 6H)。

【0730】 合成化合物**88.3.** 化合物係根據**實例32**之實驗方案合成，得到**88.3** (產率：71.18%)，MS (ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

【0731】 合成化合物**88.4.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**88.4** (0.150 g，60.76%)，MS (ES): m/z 512.25 [M+H]+。

【0732】 合成化合物**I-418**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-418** (0.100g，82.89%)，MS (ES): *m/z* 412.25 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.88%，HPLC純度：99.50%，對掌性HPLC純度：48.73%及51.27%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.31-8.21 (d, *J*=8Hz 1H), 8.15(s, 1H), 7.92-7.89 (t, *J*=4Hz, 2H), 7.82-7.80 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.76-3.17 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 1.93-1.24 (m, 6H)。

實例89：5-((2-(甲氧基-d3)吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)-N-(2-(四氫呋喃-2-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-419).



I-419

【0733】 合成化合物**89.** 化合物係根據**實例87**之實驗方案合成，得到**89.** (產率：71.15%), MS(ES): *m/z* 418.44 $[M+H]^+$。

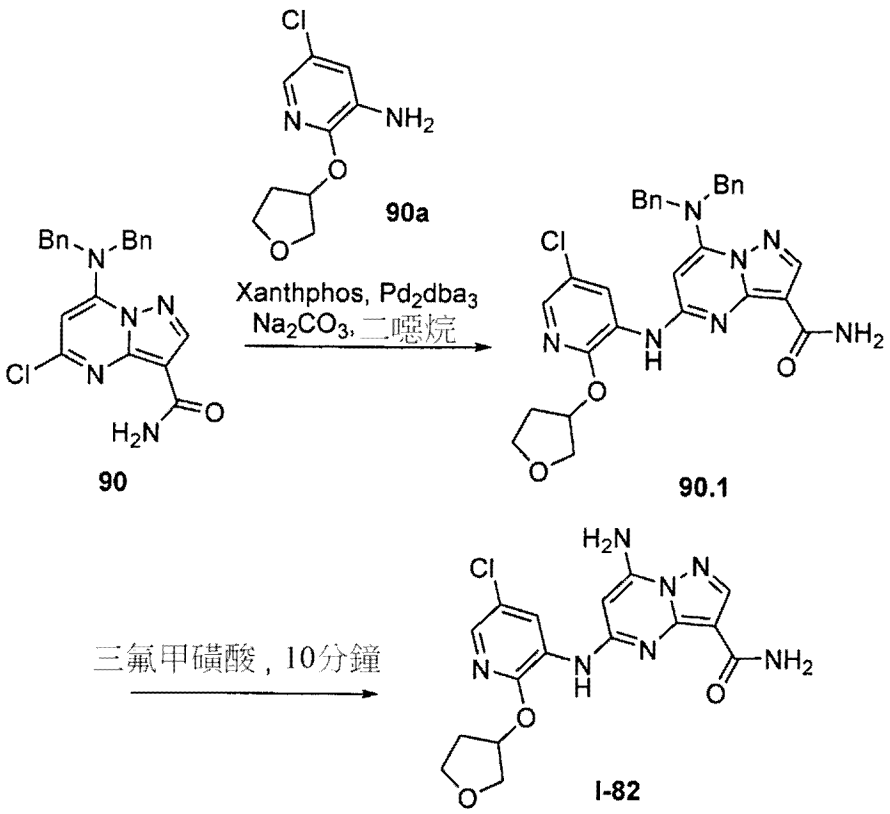
【0734】 合成化合物**89.1.** 化合物係根據**實例88**之實驗方案合成，得到**89.1** (產率：33.77%)。

【0735】 合成化合物**89.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**89.2** (0.150 g，60.84%)，MS (ES): *m/z* 515.27 $[M+H]^+$。

【0736】 合成化合物**I-419**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-419** (0.100g，82.77%)，MS (ES): *m/z* 415.60 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.27%，HPLC純度：99.58%，對掌性HPLC純度：48.72%及51.28%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.31-8.29 (d, *J*=8Hz 1H), 8.15(s, 1H), 7.92-7.89 (t, *J*=4Hz, 2H), 7.82-7.79 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.76-3.17 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 1.93-1.24 (m, 6H)。

【0737】 **實例90**：合成R^3係甲醯胺，R^6係氫且R^7係胺之化合物.

【0738】 合成**7-胺基-5-((5-氯-2-((四氫呋喃-3-基)氧基)吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-82).**



【0739】 合成化合物**90.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**90**. (產率：38.00%)。MS (ES): *m/z* 391.86 $[M+H]^+$。

【0740】 合成**90a.** 化合物係根據**實例103 (I-84)**合成，得到**90a**。

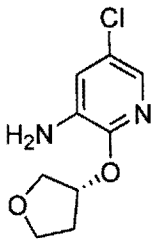
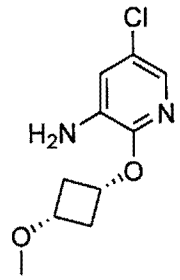
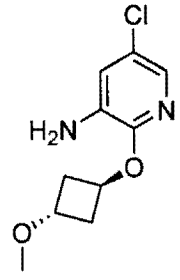
【0741】 合成**90.1.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**90.2**. (產率：33.00%)。MS (ES): m/z 571.05 $[M+H]^+$。

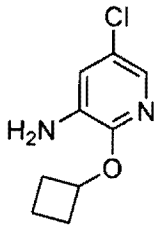
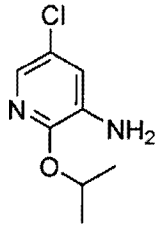
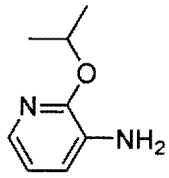
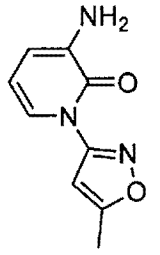
【0742】 合成**I-82.** 將**90.1** (0.12g，0.21mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(1mL)之混合物在60℃下攪拌10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物.合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-82.** (0.03g，36.56%)。MS(ES)：*m/z* 390.43 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：98.40%，對掌性 HPLC：49.31% ,49.31%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.85 (s,1H), 8.42-8.41 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.73 (bs,

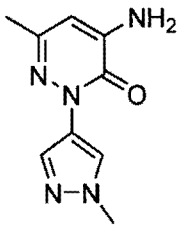
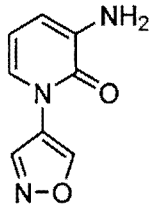
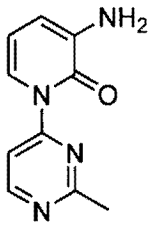
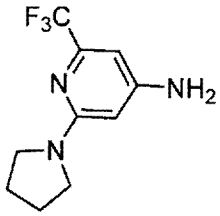
2H), 7.26-7.22 (d, 2H), 5.99 (s,1H), 5.51-5.48 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H)。

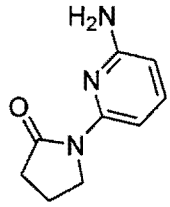
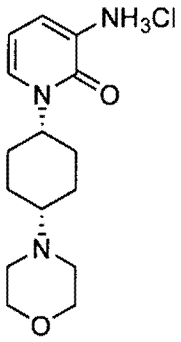
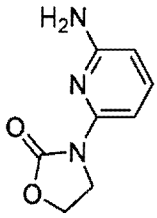
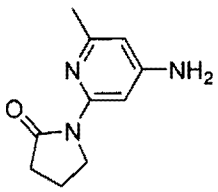
【0743】 由上述方法製備之其他化合物的表徵資料提供於下**表14**中。**表14**中之化合物係藉由與關於製備**I-82**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**90.1**經**表14**中所指示之試劑替代。

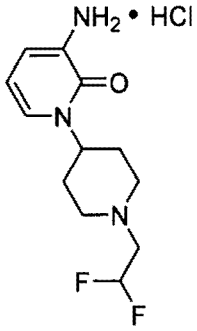
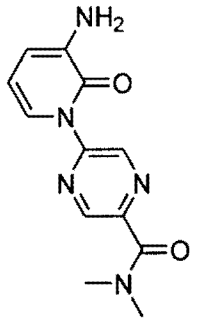
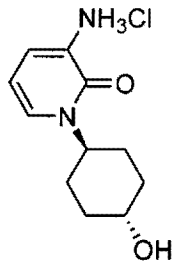
【0744】 **表14**

化合物編號	試劑	表徵資料
I-85		MS(ES): *m/z* 390.80 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.30%，HPLC 純度：96.47%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.85(s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.26-7.23 (d, *J*=13.2Hz, 2H), 6.00 (s, 1H) , 5.15 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.22-2.21 (m, 1H)。
I-97		MS (ES): *m/z* 404.42 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.84%，HPLC 純度：95.58%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.89-4.87 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 2.12 (m, 2H)。
I-119		MS(ES)：*m/z* 404.83 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.95%，HPLC 純度：97.56%，對掌性 HPLC：93.13%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 5.98 (s, 1H) , 5.30-5.27 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 4.08-4.05 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 4H)。

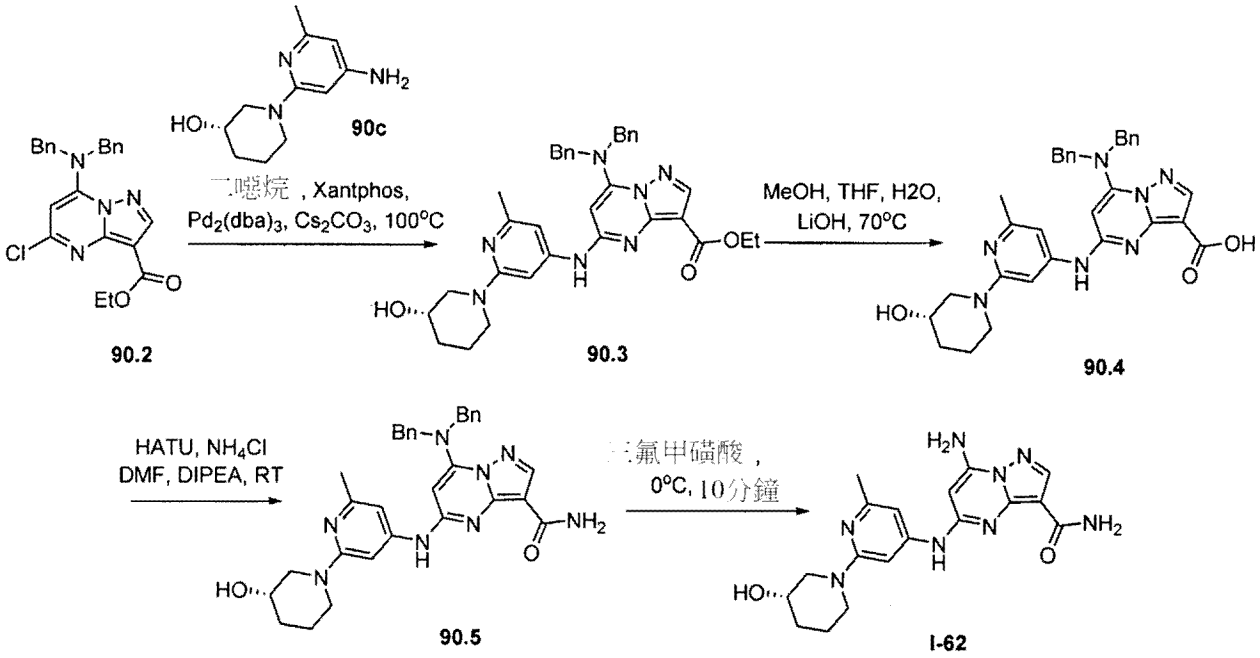
I-81		MS(ES) ： *m/z* 374.43 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度 ： 97.62% ， HPLC 純度 ： 96.69% ，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.41-8.41 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83-7.83 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.26-7.23 (d, *J*=10Hz, 2H), 6.01 (s, 1H) , 5.19 (m, 1H), 2.43-2.41 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.81-1.79 (d, *J*=10Hz, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H)。
I-79		MS(ES) ： *m/z* 362.48 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度 ： 99.84% ， HPLC 純度 ： 99.63% ，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86-7.87(d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 6H)。
I-77		MS(ES) ： *m/z* 328.35 $[M+H]^+$ ，LCMS 純度 ： 95.25% ， HPLC 純度 ： 100% ，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.64 (s, 1H) , 8.18 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.35 (bs, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94-6.90 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.33-5.30 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 1.32-1.30 (d, *J*=6 Hz, 6H)。
I-64		MS (ES): *m/z* 367.28 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.76 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 7.56-7.54 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.06 (bs, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.45-6.41 (t , *J*=7.2Hz, 1H), 6.10 (s, 1H) , 2.50 (s, 3H)。

I-74		MS(ES): *m/z* 381.69 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：98.33%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*= 9.6Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.56-7.55 (d, *J*=5.6Hz , 1H), 7.46-7.43 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.46-6.42 (t, *J*=14.4Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.58-4.52 (m, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H)。
I-57		MS (ES): *m/z* 353.43 $[M+H]^+$，LCMS 純度：96.68%，HPLC 純度：95.53%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.13-9.10 (d, *J*=12Hz, 2H), 8.23-8.21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.60-7.59 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.46-6.44 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.13 (s, 1H)。
I-42	 **90b**	MS (ES): *m/z* 378.28 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.29%，HPLC 純度：97.47%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.90-8.89 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.21-8.19 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.94-7.92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.76-7.74 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.67 (bs, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.47-6.43 (t, ,1H), 6.12 (s,1H), 2.71(s, 3H)。
I-120		MS(ES) : *m/z* 407.37 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.54%，HPLC 純度：95.38%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 9.82(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.04-4.02 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 2.09-1.95 (m, 6H), 1.23-1.16 (m, 1H)。

I-58		MS (ES): *m/z* 353.48 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.94%，HPLC 純度：98.94%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.17 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.88-6.86 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.22-4.20 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.60-2.58 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H)。
I-76		MS(ES)：*m/z* 453.52 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.83%，HPLC 純度：98.33%，對掌性HPLC純度：99.0%^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.18 (s, 1H) , 6.33 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.16-2.10 (m, 3H), 1.96-1.92 (m,2H), 1.53 (s, 4H)。
I-66		MS(ES)：*m/z* 355.27 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.75%，HPLC 純度：99.19%，^{1}H NMR (DMSO- d_6,400MHZ): 9.70 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74-7.70 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.11-7.09 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 6.94 (s, 1H) , 4.52-4.48 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 4.33-4.29(t, *J*=7.6Hz, 2H), 3.8 (bs, 2H)。
I-55		MS (ES): *m/z* 367.42 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.51%，HPLC 純度：95.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.85 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.99-3.97 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.04-2.02 (t, *J*=8Hz, 2H)。

I-100		MS (ES): *m/z* 433.30 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：96.14%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05-8.04 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.46-7.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.28-6.25 (t, *J*=12Hz, 2H), 6.17-6.16 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.07-3.05 (d, *J*=8Hz, 2H), 2.81-2.80 (d, *J*=4Hz, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.76-1.73 (d, *J*=12Hz, 2H), 1.24 (s, 1H)。
I-38		MS (ES): *m/z* 435.62 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.41%，HPLC 純度：95.08%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.25-9.23 (t, *J*=8Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.28-8.19 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.37-7.35 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.50-6.48 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.07-3.04 (d, *J*=12Hz, 6H)。
I-50		MS (ES): *m/z* 384.53 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.72%，HPLC 純度：96.73%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.41-7.40 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.29-6.27 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.71-4.70 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 1.97-1.95 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.80-1.75 (m, 4H), 1.36-1.35 (d, *J*=4Hz, 2H)。

【0745】 合成(S)-7-胺基-5-((2-(3-羥基哌啶-1-基)-6-甲基吡啶-4-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-62).



【0746】 合成化合物**90.2.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**90.2.** (產率：62.0%)。MS (ES): *m/z* 422.0 $[M+H]^+$。

【0747】 合成化合物**90c.** 化合物係根據**實例103 (I-61)**實驗合成，得到**90c**。

【0748】 合成化合物**90.3.** 向**90.2** (0.31g，0.73mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(3mL)中之溶液中添加**90c** (0.18g，0.87mmol，1.2eq)、碳酸銫(0.71g，2.19mmol，3.0eq)。在氬氣氛圍下使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.066g，0.073mmol，0.1eq)及4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(0.084g，0.14mmol，0.1eq)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應4小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用3%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**90.3** (0.18g，41.30%)。MS(ES): *m/z* 592.72 $[M+H]^+$。

【0749】 合成化合物**90.4.** 向**90.3** (0.18g，0.30mmol，1.0eq)於四

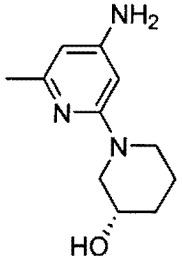
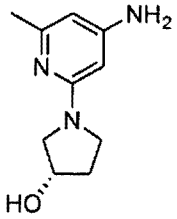
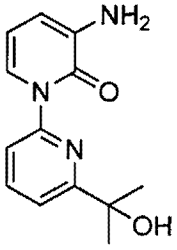
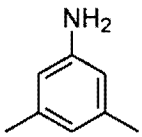
氫呋喃:甲醇:水(5mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.12g，3.0mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**90.4** (0.12g，69.98%)。MS(ES): *m/z* 564.66 $[M+H]^+$。

【0750】 合成化合物**90.5.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**90.5** (產率：75.13%)。MS (ES): *m/z* 563.68 $[M+H]^+$。

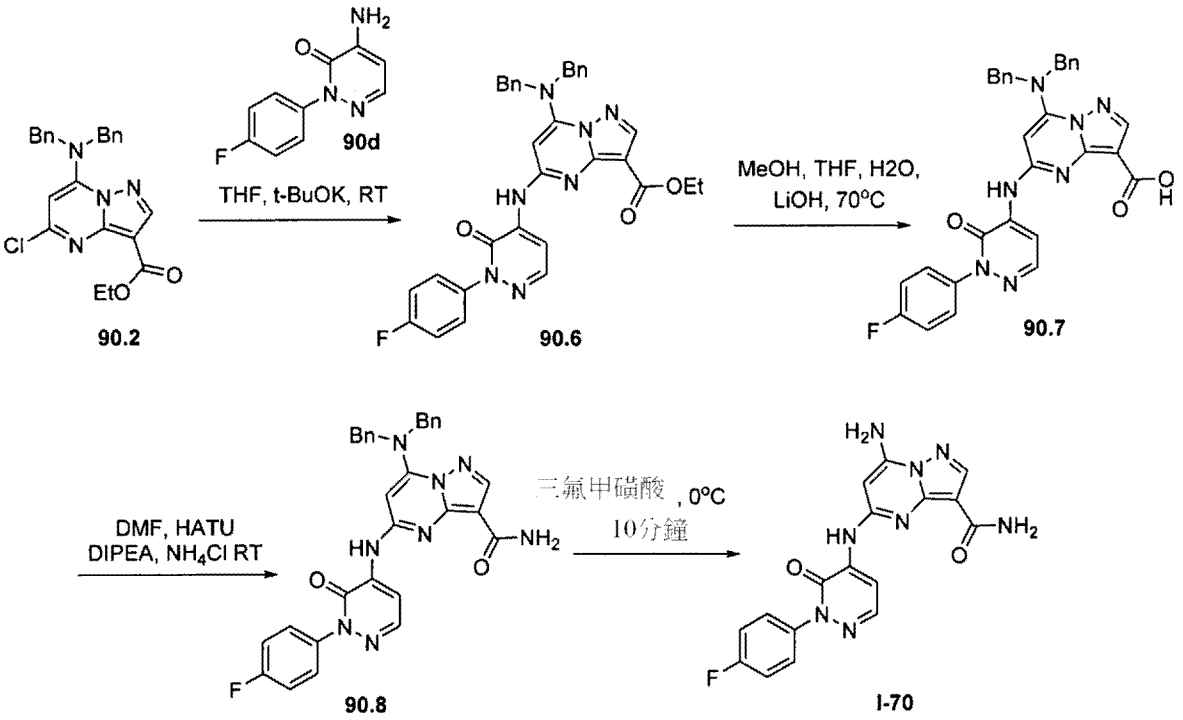
【0751】 合成化合物**I-62.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-62** (產率：106.26%)。MS (ES): *m/z* 383.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.76%，HPLC純度：98.31%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.47(s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.16-4.13 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 3.95-3.92 (d, *J*=12.8Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (bs, 1H), 1.70 (bs, 1H), 1.44-1.28 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 1H)。

【0752】 由上述方法製備之其他化合物的表徵資料提供於下**表15**中。**表15**中之化合物係藉由與關於製備**I-62**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**90c**經**表15**中所指示之試劑替代。

【0753】 表15

化合物編號	試劑	表徵資料
I-62		MS (ES): *m/z* 383.53 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.76%，HPLC 純度：98.31%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.47(s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.16-4.13 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 3.95-3.92 (d, *J*=12.8Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (bs, 1H), 1.70 (bs, 1H), 1.44-1.28 (m, 2H), 1.10-1.08 (m, 1H)。
I-56		MS (ES): *m/z* 369.52 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.14%，HPLC 純度：97.13%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.46 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.44-3.40 (m, 4H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 2H)。
I-41		MS (ES): *m/z* 421.23 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.01%，HPLC 純度：95.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-8.00 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.76-7.74 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.59-7.57 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 6.43-6.42 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 1.48 (s, 6H)。
I-21		MS (ES): *m/z* 297.48 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.04%，HPLC 純度：95.37%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.27 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J* =4.4Hz,1H), 7.548 (s, 3H), 7.305 (s, 1H), 7.184 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.67 (s, 1 H), 2.25(s, 6H)。

【0754】 合成**7-胺基-5-((2-(4-氟苯基)-3-側氧基-2,3-二氫噠嗪-4-基)胺基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-70).**



【0755】 合成化合物**90.2.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**90.2** (產率：62.00%)。MS (ES): *m/z* 422.05 $[M+H]^+$。

【0756】 合成化合物**90d.** 化合物係根據**實例103 (I-69)**合成，得到**90d**。

【0757】 合成化合物**90.6.** 在0℃下，向**90.2** (0.20g，0.47mmol，1.0eq)及**90d** (0.09g，0.47mmol，1.0eq)於四氫呋喃(3mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(0.9mL，0.94mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化，得到純**90.6** (0.17g，62.46%)。MS(ES): *m/z* 590.63 $[M+H]^+$。

【0758】 合成化合物**90.7.** 向**90.6** (0.17g，0.29mmol，1.0eq)於四

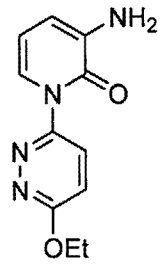
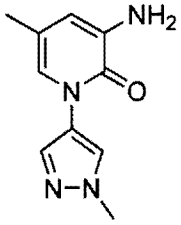
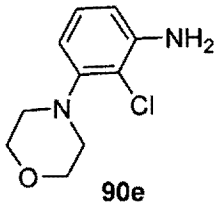
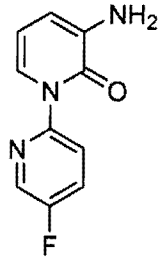
氫呋喃:甲醇:水(5mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.12g，2.9mmol，10eq)。 在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在70℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**90.7** (0.12g，72.60%)。MS(ES): *m/z* 562.58 $[M+H]^+$。

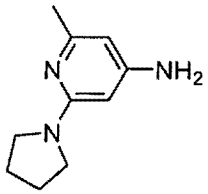
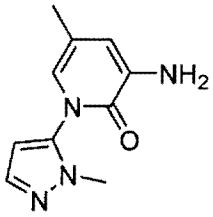
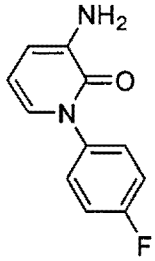
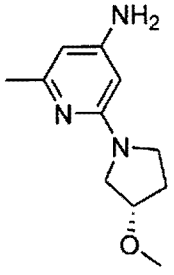
【0759】 合成化合物**90.8.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**90.8**. (產率：74.51%)。MS (ES): *m/z* 561.59 $[M+H]^+$。

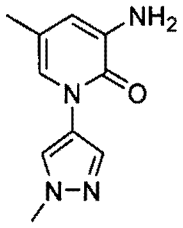
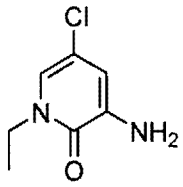
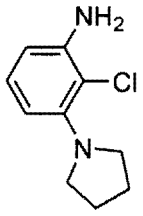
【0760】 合成化合物**I-70.** 將**90.8** (0.05g，0.13mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(1.5mL)之混合物在0℃下攪拌10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物.合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-70** (產率：81.88%)。MS (ES): *m/z* 381.88 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.34%，HPLC純度：98.40%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.71 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.96-7.92 (t, *J*=15.2Hz, 3H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.25-7.23 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.38 (s, 1H)。

【0761】 由上述方法製備之其他化合物的表徵資料提供於下**表16**中。**表16**中之化合物係藉由與關於製備**I-70**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**90d**經**表16**中所指示之試劑替代。

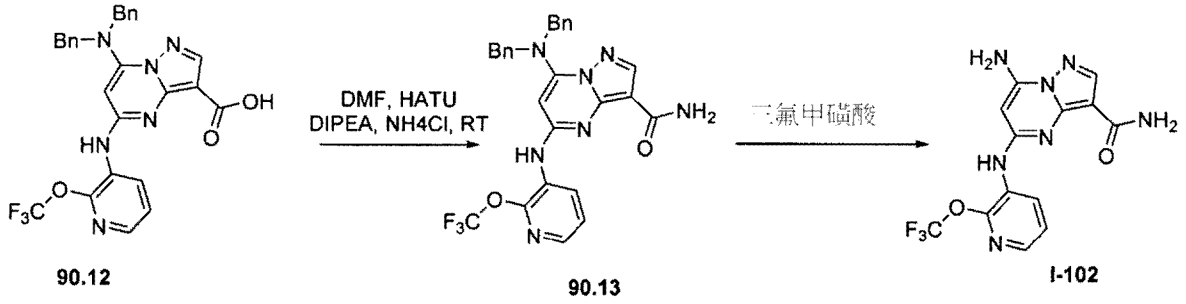
【0762】 表16

化合物編號	試劑	表徵資料
I-33		MS (ES): *m/z* 408.54 $[M+H]^+$，LCMS純度：94.51%，HPLC純度：97.32%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.58-7.56 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.46-7.43 (d, 8Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.45-6.44 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.58-4.32 (m, 2H), 1.45-1.41 (t, *J*=8Hz, 3H)。
I-34		MS (ES): *m/z* 380.43 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.36%，HPLC純度：98.64%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.18-8.15 (d, *J*=12Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.46-7.31 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。
I-22	 **90e**	MS (ES): *m/z* 388.83 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.23%，HPLC純度：96.95%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.36-7.34 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 7.310-7.27 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 3.76 (bs, 4H), 2.98 (bs, 4H)。
I-52		MS (ES): *m/z* 381.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.13%，HPLC純度：99.62%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.86-7.84 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.76-7.74 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.53-6.52 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.01 (s, 1H)。

I-28		MS (ES): *m/z* 353.22 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：98.79%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.43 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.77 (s, 1 H), 3.33 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.93 (s, 4H)。
I-99		MS (ES): *m/z* 380.38 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.68%，HPLC純度：96.50%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.55-7.55 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44-6.43 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。
I-25		MS (ES): *m/z* 380.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.47%，HPLC純度：95.95%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.37-6.33 (t, 1H), 6.10 (s, 1H)。
I-30		MS (ES): *m/z* 383.53 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.42-3.38 (m, 3H), 3.27-3.24 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 2H)。

I-32		MS (ES): *m/z* 380.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.53%，HPLC純度：97.58%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.40 (bs, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。
I-49		MS (ES): *m/z* 348.43 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.59%，HPLC純度：97.25%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.10 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.63-7.62 (d, , *J*=4Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.03-3.97 (m, 2H), 1.28-1.26 (t, *J*=8Hz, 3H)。
I-23	 **90f**	MS (ES): *m/z* 372.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.36%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.17-7.15 (t, *J*=8Hz 1H), 7.10-7.09 (d, *J*=4Hz 1H), 7.03 (s, 1H), 6.85-6.83 (d, *J*=8Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.30 (s, 4H), 1.89 (s, 4H)。

【0763】 合成**7-**胺基**-5-((2-(**三氟甲氧基**)**吡啶**-3-**基**)**胺基**)**吡唑并**[1,5-a]-**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-102).**



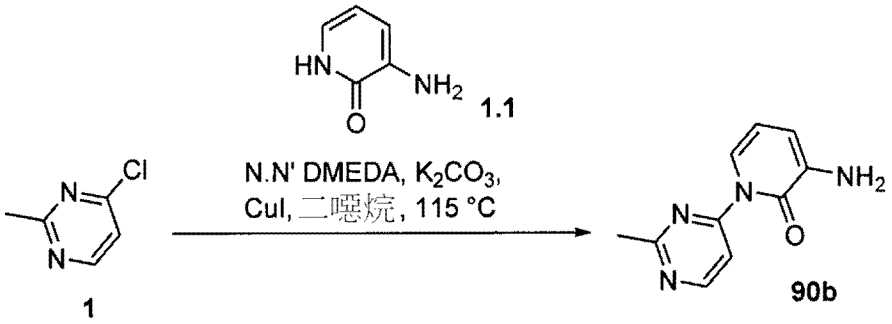
90.12 **90.13** **I-102**

【0764】 合成化合物**90.12.** 化合物係根據實例**20 (I-113)**合成，得到**90.12**。

【0765】 合成化合物**90.13.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**91.13.** (0.059g，84.44%)。MS (ES): *m/z* 534.32 $[M+H]^+$。

【0766】 合成化合物**I-102.** 將**90.13** (0.059g，0.110mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(1mL)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-102** (0.030g，76.79%)，MS (ES): *m/z* 354.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.21%，HPLC純度：96.82%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.22 (s, 1H), 8.36-8.34 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.15 (S, 1H), 8.07-8.06 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.82 (s, 1H)。

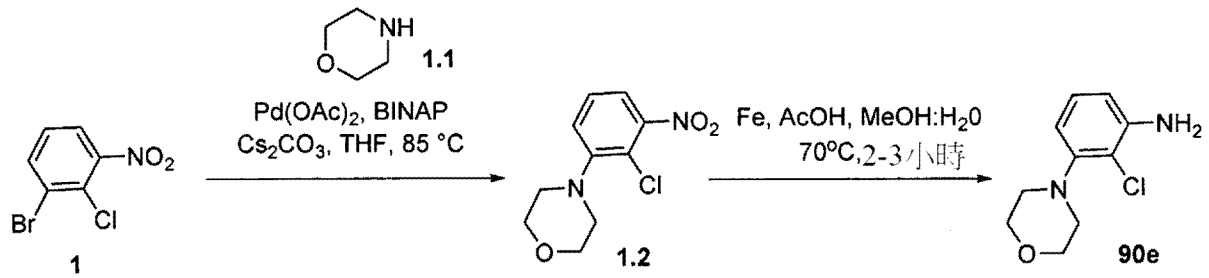
【0767】 合成中間物**90a.**



【0768】 合成化合物**90b.** 向**1** (0.800g，6.22mmol，1.3eq)及**1.1** (0.527g，4.79mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(8mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.71g，12.44mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.177g，0.933mmol，0.15eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.164g，1.866mmol，0.3eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在115℃下加熱6小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉

由管柱層析法進一步純化且化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**90b** (0.460g，47.52%)。MS(ES): *m/z* 203.22 $[M+H]^+$。

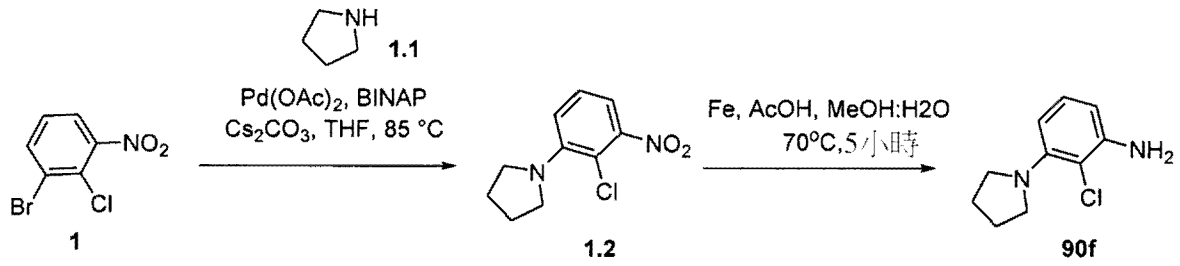
【0769】 合成中間物**90e**



【0770】 合成化合物**1.2.** 向**1** (2.0g，8.46mmol，1.0eq)於四氫呋喃(3mL)中之溶液中添加乙酸鈀(0.189g，0.846mmol，0.1eq)及碳酸銫(4.11g，12.69mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加**1.1** (2.20g，25.38mmol，3eq)且再脫氣5分鐘。在85℃下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (1.1 g，49.50%)。MS(ES): *m/z* 243.60 $[M+H]^+$。

【0771】 合成化合物**90e.** 向**1.2** (1.1 g，4.43mmol，1.0eq)中添加甲醇:水混合物(10mL，2:1)及乙酸(2.7g，44.3mmol，10eq)。在70℃下加熱反應混合物，接著逐份添加鐵粉(2.48g，44.3mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並過濾。用飽和碳酸氫鈉中和濾液並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在30%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**90e** (0.60 g，62.23%)。MS(ES): *m/z* 213.68 $[M+H]^+$。

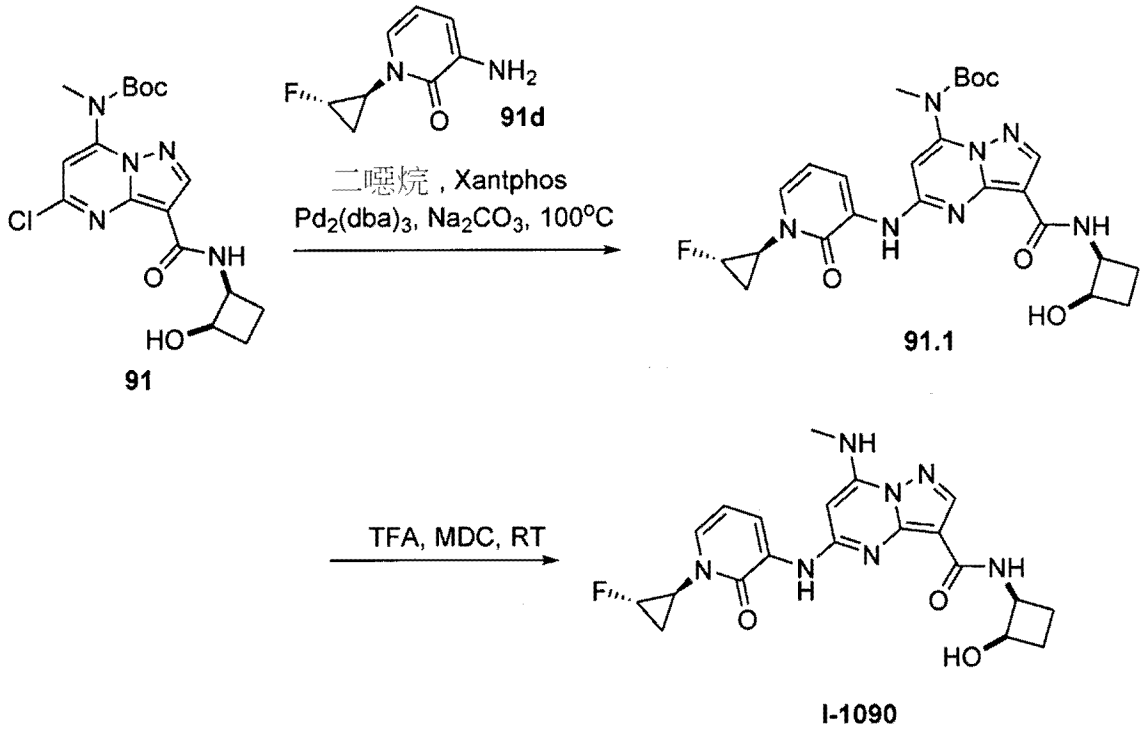
【0772】 合成中間物**90f.**



【0773】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1g，4.23mmol，1.0eq)於四氫呋喃(15mL)中之溶液中添加乙酸鈀(0.095g，0.423mmol，0.1eq)、碳酸銫(2.06g，6.33mmol，1.5eq)及(2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘) (0.394g，0.63mmol，0.15eq)。在氬氣氛圍下使反應混合物脫氣10分鐘且添加**1.1** (1.2g，16.91mmol，4.0eq)，再脫氣5分鐘。在85℃下攪拌反應混合物18小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.380g，39.64%)。MS(ES): *m/z* 227.66[M+H]$^+$。

【0774】 合成化合物**90f.** 向**1.2** (0.380g，1.68mmol，1.0eq)中添加甲醇:水混合物(1mL，2:1)及乙酸(1.008g，16.8mmol，10eq)。在60℃下加熱反應混合物，接著逐份添加鐵粉(0.564g，10.08mmol，6eq)。在70℃下攪拌反應5小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並過濾。用飽和碳酸氫鈉中和濾液並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在5%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**90f** (0.250 g，75.82%)。MS(ES): *m/z* 197.68 [M+H]$^+$。

【0775】 實例**91**：合成**R**^{3}係**N-(順)-(2-**羥基環丁基)甲醯胺，**R**^{6}係氫且**R**^{7}係甲胺之化合物**.**



【0776】 合成**5-((1-((1S,2S)-2-氟環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-(2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1090).**

【0777】 合成化合物**91.** 化合物係根據**I-654**合成，得到**91.** (產率：50.51%)，MS (ES): *m/z* 396.84 $[M+H]^+$。

【0778】 合成化合物**91d.** 化合物係根據**實例101 (I-1060)**合成，得到**91d** MS (ES): *m/z* 169.07 $[M+H]^+$。

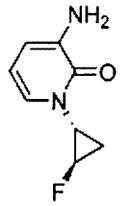
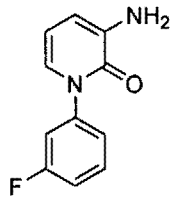
【0779】 合成化合物**91.1.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**91.1** (0.135g，67.53%)。MS(ES): *m/z* 527.5 $[M+H]^+$。

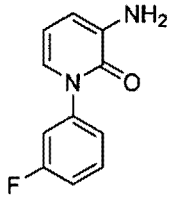
【0780】 合成化合物**I-1090**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1090** (0.022g，77.58%)，MS (ES): *m/z* 428.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.80%，對掌性HPLC純度： 47.59%，51.10%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.51-8.50 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.15-7.13

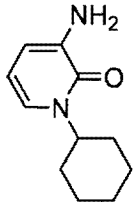
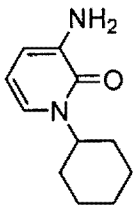
(m, 1H), 7.08-7.06 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.83-6.81 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.35-6.34 (t, *J*=2Hz, 1H), 6.28 (bs, 1H), 5.41-5.35 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.34 (bs, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.33 (bs, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.55 (bs, 2H)。

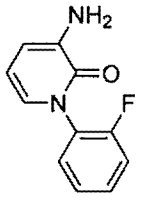
【0781】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表17**中。**表17**中之化合物係藉由與關於製備**I-1090**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**91d**經如**表17**中所指示之試劑替代。

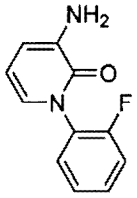
【0782】 **表17**

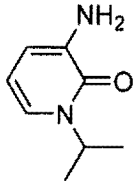
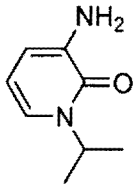
化合物編號	試劑	表徵資料
I-1089		MS (ES): *m/z* 428.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.31%，對掌性HPLC, 49:49%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.51-8.50 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.35-6.34 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 5.08-4.92 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.34-4.13 (m, 1H), 3.90-3.82 (m ,1H), 2.91-2.50 (bs, 3H), 2.18-2.17 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H) 1.74-1.66 (m, 1H)。
I-945	 **91c**	MS (ES): *m/z* 464.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.44%，HPLC純度：95.27%，對掌性HPLC：48.11%，48.70%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.92 (s, 1H), 8.64-8.62 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.38-7.34 (t,

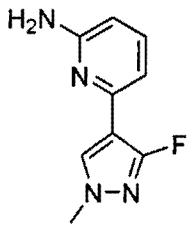
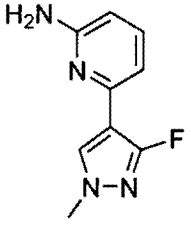
		J=8Hz, 3H), 6.50-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.46-5.45 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.37 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.21 (bs, 1H), 1.76 (bs, 1H), 1.34-1.32 (d, *J*=6Hz, 1H), 1.22 (bs, 1H)。
I-1004 I-1005	 91c	在移除BOC之前將對應於91.1至 I-945途徑中之中間物分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用 0.1% DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50)。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 464.47 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：99.40%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.66-8.64 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.52-7.49 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.39-7.37 (t, *J*=8Hz, 3H), 6.49-6.47 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.48-5.47 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.62-4.60 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, J=4Hz, 3H), 2.22-2.21 (d, *J*=3.8Hz, 1H), 2.14-2.00 (bs, 1H), 2.17-2.15 (d, *J*=8Hz, 2H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 464.47 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：97.37%，對掌性HPLC：99.38%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.66-8.64 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.52-7.49 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.39-7.37 (t,

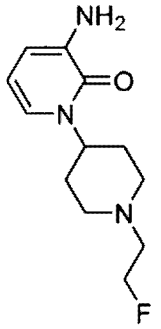
		J=8Hz, 3H), 6.49-6.47 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.48-5.47 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.62-4.60 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.35(s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.22-2.21 (d, *J*=3.8Hz, 1H), 2.14-2.00 (bs, 1H), 2.17-2.15 (d, *J*=8Hz, 1H)。
I-942		MS (ES): *m/z* 452.76 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.31%，HPLC純度：96.96%，對掌性HPLC 49.81%，48.10%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.80 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.88-7.86 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.41-7.40 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.41-6.37 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.40-5.39 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.83-4.77 (t, *J*=11.6Hz, 1H), 4.58-4.55 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.35 (bs, 1H), 3.17-3.16 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.18 (bs, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.77 (bs, 2H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 3H)。
I-1000 I-1001		將I-942分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM, DEA /HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min)。 FR-a：MS (ES): *m/z* 452.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.38%，HPLC純度：95%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=6.0Hz,

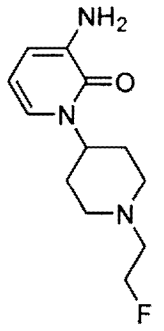
		1H), 6.42-6.38 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.40-5.39 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.85-4.79 (t, *J*=12.0Hz, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.36 (bs, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.18 (bs, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 3H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.95 (s, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 452.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.23%，HPLC純度：96.37%，對掌性HPLC：96.24%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.42-6.38 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.43 (bs, 1H), 4.84-4.79 (t, *J*=12.0Hz, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.36 (bs, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.18 (bs, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 4H), 1.45-1.34 (m, 3H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.95 (s, 2H)。
I-939	 91b	MS (ES): 464.47 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.52%，HPLC純度：97.48%，對掌性HPLC純度：49.30%，49.93%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.51-7.47 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 7.43-7.39 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.33-7.31 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.52-6.48 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.30

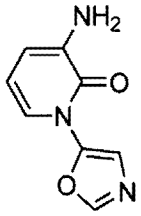
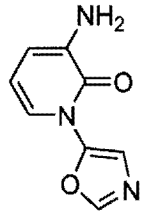
		(s, 1H), 5.48-5.47 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.38 (bs, 1H), 2.92-2.91(d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.24 (s, 3H)。
I-1035 I-1036	 91b	在移除BOC之前，將對應於91.1至I-939途徑中之中間物分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM) 及 0.1% DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min)。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 464.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.42%，HPLC純度：98.93%，對掌性HPLC：98.26%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.66-8.64 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.32-7.31 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.08-7.06 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.83-6.81 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.51-6.47 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 0.95-0.82 (m, 4H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 464.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.04%，HPLC純度：98.48%，對掌性HPLC：97.57%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.66-8.64 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.32-7.31 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.08-7.06 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.83-6.81 (d, *J*=6.8Hz,

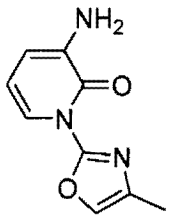
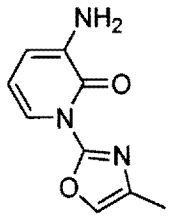
		1H), 6.51-6.47 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 0.95-0.82 (m, 4H)。
I-894		MS (ES): *m/z* 412.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.28%，HPLC純度：99.16%，對掌性HPLC純度：98.82%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.44-6.40 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.41-5.40 (d, *J*=4Hz, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.36 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.77 (bs, 1H), 1.37-1.35 (d, *J*=6.8Hz, 6H)。
I-977 I-978		將I-894分離成異構體：(CHIRALCEL OJ-H 250mm*4.6mm, 5μM)，0.1% DEA_HEX_IPA:ACN (70:30)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 412.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：99.88%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.89-7.87 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.42-6.40 (t, *J*=8Hz, 1H), 5.41-5.40 (d, *J*=4Hz, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 4.58-4.56 (t, *J*=8HZ, 1H), 4.37-4.36 (d, *J*=4Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.34-2.19 (m, 1H),

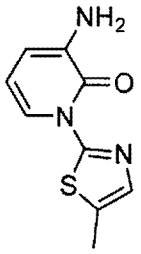
		2.12-1.97 (m, 2H), 1.74-1.72 (t, *J*=8Hz, 2H), 1.37-1.35 (d, *J*=8Hz, 6H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 412.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.41%，對掌性HPLC純度：100% ， ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.89-7.87 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.42-6.40 (t, *J*=8Hz, 1H), 5.41-5.40 (d, *J*=4Hz, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 4.58-4.56 (t, *J*=8HZ, 1H), 4.37-4.36 (d, *J*=4Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.74-1.72 (t, *J*=8Hz, 2H), 1.37-1.35 (d, *J*=8Hz, 6H)。
I-884	 **91d**	MS (ES): *m/z* 552.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.58%，HPLC純度：98.93%，對掌性HPLC：49.58%，49.54% ， ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.84-7.80 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.20-7.18 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.42 (bs, 1H), 5.33-5.32 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.56-4.53 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 4.36 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.97-2.95 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.77 (bs, 1H), 1.24 (bs, 1H)。
I-948 I-949	 **91d**	在移除BOC之前，將對應於91.1至I-884途徑中之中間物分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM，含0.3% DEA之MeOH，4 mL/min)。

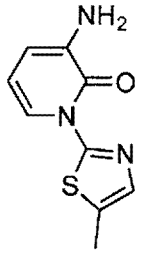
		由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 452.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.09%，HPLC純度：98.29%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.23 (s, 1H), 8.18 (bs, 1H), 8.15 (bs, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.83-7.80 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.19-7.17 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.49 (bs, 1H), 4.55-4.52 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.34 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.97-2.96 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.65 (s, 1H), 1.24 (bs, 5H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 452.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.73%，HPLC純度：96.98%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.91 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.83-7.79 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.19-7.17 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.50 (bs, 1H), 4.52 (bs, 1H), 4.34 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.97-2.96 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.24 (bs, 4H)。
I-844		MS (ES): *m/z* 499.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.26%，HPLC純度：95.24%，對掌性HPLC：40.36%，59.06%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.85 (s, 1H), 8.56-8.55 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.92-7.90 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.24 (bs, 1H), 6.50 (bs, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.11 (bs, 1H), 4.98 (bs, 1H), 4.86 (bs, 1H), 4.58 (bs, 1H), 4.36 (bs, 1H), 3.73-3.68

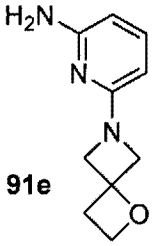
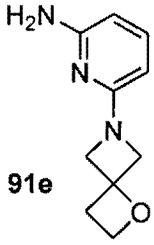
		(m, 3H), 3.50-3.47 (m, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.20 (bs, 2H), 2.08 (bs, 3H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.76 (bs, 2H)。
I-896 I-897		在移除BOC之前，將對應於91.1至I-844途徑中之中間物分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM, 0.1% DEA_HEX_IPA-MeOH (50:50)，4 mL/min)。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 499.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.67%，HPLC純度：95.99%，對掌性HPLC：96.05 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.55-8.53 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.42-5.41 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.42-3.40 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.21-2.20 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.21-2.06 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.78-1.75 (d, *J*=12.6Hz, 3H), 1.35-1.33 (d, *J*=8Hz, 1H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 499.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.81%，HPLC純度：98.19%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.46-7.45 (d, *J*=4.6Hz,1H), 6.42-6.40 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.42-5.41 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 4.64-4.50 (m,

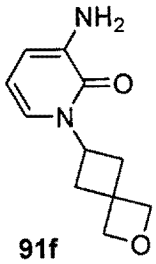
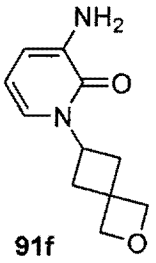
		3H), 4.58 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.09-3.06 (d, *J*=12Hz, 2H), 2.93-2.91 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.26-2.12 (m, 3H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.79-1.76 (d, *J*=12.6Hz, 3H), 1.35-1.33 (d, *J*=8Hz, 1H)。
I-809		MS (ES): *m/z* 437.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.32%，HPLC純度：94.07%，對掌性HPLC：97.91%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.63-8.62 (s, *J*=6.4Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.60-6.56 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.48-5.47 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.60-4.56 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.38 (bs, 1H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.77 (bs, 2H)。
I-1017 I-1018		將I-809分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用DEA/HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min。 FR-a：MS (ES): *m/z* 437.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.26%，HPLC純度：96.49%，對掌性HPLC：98.09%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.54-8.53 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57-6.53 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H),

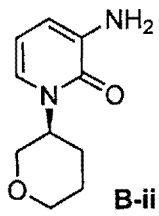
		1.83-1.78 (m, 1H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 437.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.06%，對掌性HPLC：99.55%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.59-8.58 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.47 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.85 (s 1H), 6.59-6.55 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H)。
I-654		MS(ES): *m/z* 451.83 $[M+H]^+$。LCMS純度：99.63%，HPLC純度：97.24%，對掌性HPLC純度：49.49%，49.41%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.98 (s, 1H), 8.63-8.61 (t, *J*=6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.53-6.49 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.19-2.17 (d, *J*=0.8Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H)。
I-706 I-707		將I-654分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)，使用含0.1% DEA之HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 451.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.60%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04-7.95

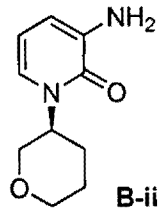
		(m, 3H), 7.42-7.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.54-6.50 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.47-46 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.19-17 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20 (bs, 2H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.76 (bs, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 451.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.32%，HPLC純度：98.53%，對掌性HPLC純度：98.38%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42-7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.54-6.50 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.47-46 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.60-4.56 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20 (bs, 2H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.76 (bs, 2H)。
I-677		MS (ES): *m/z* 467.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.78%，HPLC純度：96.69%，對掌性HPLC：47.77%，50.09%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.23 (s, 1H), 8.68-8.66 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.73-6.69 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.49-5.48 (t, *J*=4Hz, 1H), 4.39 (bs, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.57 (bs, 2H), 1.24 (s, 3H)。

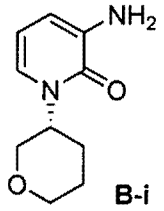
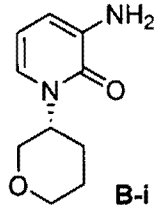
I-1072 I-1073		將 I-677 分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用含 DEA 之 HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min。 FR-a：MS (ES): *m/z* 467.29 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.00%，對掌性HPLC：99.69%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.34 (s, 1H), 8.48-8.46 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02-8.99 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.68-6.64 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.46-5.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.25-4.20 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.88-3.84 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.24-1.20 (m, 1H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 467.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.21%，HPLC純度：99.73%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.33 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.68-6.64 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.46-5.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.25-4.20 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.88-3.84 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.24-1.20 (m, 1H)。

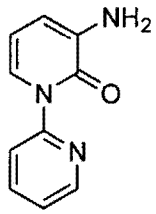
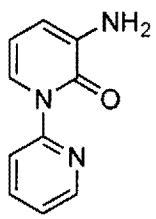
I-758	 91e	MS (ES): *m/z* 451.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.08%，HPLC純度：98.30%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.55-7.51 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.38 (bs, 1H), 6.24 (bs, 1H), 6.05-6.03 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.47-4.44 (t, *J*=7.6Hz, 3H), 4.32 (bs, 1H), 4.22-4.20 (d, *J*=9.6Hz, 2H), 4.05-4.02 (d, *J*=9.6Hz, 2H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.90-2.86 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 3H), 1.27-1.74 (bs, 1H)。
I-892 I-893	 91e	I-758分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用DEA_HEX_IPA_MEOH (50-50) ISO (50-50)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 451.21 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.40%，HPLC純度：95.23%，對掌性HPLC純度：98.78%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 6.06-6.04 (d, *J*=8Hz, 1H), 5.26-5.25 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.48-4.45 (m, 3H), 4.33 (bs, 1H), 4.23-4.21 (d, *J*=9.6Hz, 2H), 4.06-4.03 (d, *J*=9.6Hz, 3H), 2.95-2.94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.91-2.87 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 2.07-2.03 (m, 4H), 1.24 (bs, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 451.21 $[M+H]^+$，LCMS純度：94.40%，HPLC純度：95.26%，對掌性HPLC

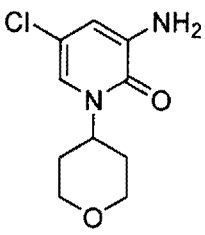
		純度：97.95%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.56-7.52 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.43 (bs, 1H), 6.06-6.04 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 5.26-5.25 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.54-4.47 (m, 3H), 4.33 (bs, 1H), 4.23-4.21 (d, *J*=9.6Hz, 2H), 4.06-4.03 (d, *J*=9.6Hz, 2H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.91-2.87 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 2.07-2.03 (m, 3H), 1.78 (bs, 1H)。
I-763	 91f	MS (ES): *m/z* 466.37 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.37%，HPLC純度：98.48%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.40-7.39 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.41-6.37 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.39-5.38 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.96-4.92 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.34 (bs, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.77-2.67 (m, 3H), 2.09 (bs, 1H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.72 (bs, 2H)。
I-870 I-871	 91f	將I-763分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50) ISO (50-50). FR-a：MS(ES): *m/z* 466.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.32%，HPLC純度：95.08%，對掌性HPLC純度：97.94%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.51-8.49 (d,

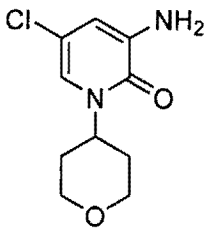
		J=7.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.41-7.39 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.41-6.38 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.39 (bs, 1H), 4.96-4.92 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.55 (s, 3H), 4.34 (bs, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.67 (bs, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.18 (bs, 1H), 2.06 (bs, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.73 (bs, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 466.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.48%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.42-6.39 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.42 (bs, 1H), 4.97-4.93 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.56 (s, 3H), 4.35 (bs, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.74 (bs, 1H)。
I-745	 B-ii	MS (ES): *m/z* 454.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.06%，HPLC純度：98.07%，對掌性HPLC：99.99%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.42-6.38 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.40-5.39 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.55

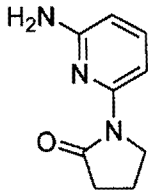
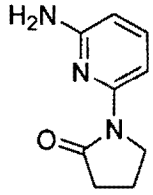
		(bs, 1H), 4.34 (bs, 1H), 3.85-3.83 (d, *J*=9.6Hz, 2H), 3.58-3.53 (t, *J*=10Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.33 (bs, 1H), 2.06-1.97 (m, 5H), 1.76 (bs, 3H)。
I-803 I-804	 B-ii	將 I-745 分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用 0.1% DEA_MEOH (76:24)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 454.27 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.18%，HPLC純度：96.03%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49-7.47 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.42-6.38 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.59-3.53 (t, *J*=9.6Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.19 (bs, 1H), 2.07-1.97 (m, 4H), 1.77 (bs, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 454.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.05%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.42-6.38 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.85-3.82 (d, *J*=10.4Hz, 2H), 3.59-3.42 (m,

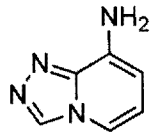
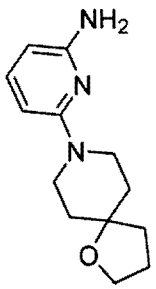
		2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.19 (bs, 1H), 2.07-1.96 (m, 4H), 1.77-1.73 (bs, 3H)。
I-696		MS (ES): *m/z* 454.30 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.41%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.42-6.38 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.40-5.39 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.58-4.54 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.35 (bs, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.58-3.56 (t, *J*=6Hz, 1H), 3.17-3.16 (m, *J*=5.6Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.07-2.05 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.73 (bs, 3H)。
I-751 I-752		將I-696分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用含0.1% DEA之MeOH。 FR-a：MS(ES): *m/z* 454.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.21%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.48-7.47 (d, *J*=7.2Hz,1H), 6.42-6.38 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.41 (bs, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.35 (bs, 2H), 3.85-3.82 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 3.58-3.53 (t, *J*=10Hz, 2H), 2.91-2.90 (d,

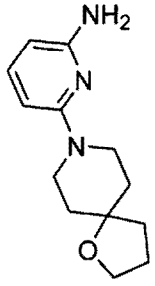
		J=4.8Hz, 3H), 2.19 (bs, 1H), 1.73(bs, 4H), 1.04-1.03 (d, *J*=6Hz, 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 454.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.39%，對掌性HPLC純度：97.64% ， ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=6Hz,1H), 6.42-6.38 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.41 (bs, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.34 (bs, 2H), 3.85-3.82 (d, *J*=10.8Hz, 2H), 3.58-3.53 (t, *J*=10.4Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.19 (bs, 1H), 1.73 (bs, 4H), 1.04-1.03 (d, *J*=6Hz, 2H)。
I-743		MS (ES): *m/z* 447.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.87-7.85 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 6.55-6.51 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.47-5.46 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.38 (bs, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.78 (bs, 1H)。
I-805 I-806		在移除BOC之前，將對應於91.1至I-743途徑中之中間物分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM) ， 使 用 DEA_HEX_IPA-MeOH (50:50)，4 mL/min。

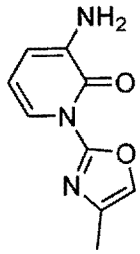
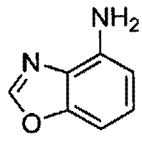
		由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 447.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.18%，HPLC純度：99.52%，對掌性HPLC：99.09%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.66-8.65 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.88-7.85 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 6.55-6.52 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.47-5.46 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.61-4.58 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 4.39 (bs, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.22 (bs, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.78 (bs, 1H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 447.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.76%，HPLC純度：98.17%，對掌性HPLC：97.87%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.66-8.65 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.94-7.93 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.88-7.85 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 6.55-6.52 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.47-5.47 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.38 (bs, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.22 (bs, 1H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.78 (bs, 1H)。
I-713		MS (ES): *m/z* 488.26 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.33%，對掌性HPLC：70%，28%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.90-7.88 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.62-7.61 (d,

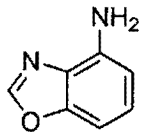
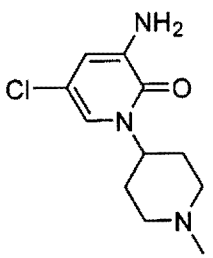
		J=2.4Hz, 1H),), 6.33 (s, 1H), 5.12-5.11 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.53-4.50 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 4.02-4.00 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 3.53-3.48 (t, *J*=11.2Hz, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 3H), 1.77-1.74 (d, *J*=10.4Hz, 3H)。
I-1068 I-1069		在移除BOC之前，解析對應於91.1至I-713途徑中之中間物：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM, 含DEA之HEX_IPA-MEOH (50-50) 4 mL/min)。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 488.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.55%，HPLC純度：95.02%，對掌性HPLC：97.58%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.90-7.88 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.62-7.61 (d, *J*=2.4Hz, 1H),), 6.33 (s, 1H), 5.12-5.11 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.53-4.50 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 4.02-4.00 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 3.53-3.48 (t, *J*=11.2Hz, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 3H), 1.77-1.74 (d, *J*=10.4Hz, 3H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 488.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.07%，HPLC純度：99.09%，對掌性HPLC：99.15%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.90-7.88 (d, *J*=8.4Hz, 1H),

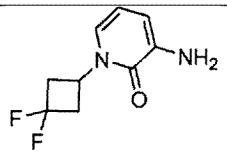
		7.62-7.61 (d, *J*=2.4Hz, 1H),), 6.33 (s, 1H), 5.12-5.11 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.53-4.50 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 4.29 (bs, 1H), 4.02-4.00 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 3.53-3.48 (t, *J*=11.2Hz, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 3H), 1.77-1.74 (d, *J*=10.4Hz, 3H)。
I-679		MS (ES): *m/z* 437.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.90%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.74 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13-8.10 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.03-8.02 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.92-7.89 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.80-7.79 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.31-5.30 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 4.52 (bs, 1H), 4.34(bs, 1H), 4.09-4.06 (t, 7.2Hz, 2H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.67 (bs, 2H), 2.08-2.02 (m, 4H), 1.78-1.76 (m, 1H), 1.55 (bs, 1H)。
I-969 I-970		在移除BOC之前，將對應於91.1至I-679途徑中之中間物分離成異構體：CHIRALPAK IB 250mm*4.6mm, 5μ) 及 0.1% DEA IPA:MEOH (50:50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 437.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：94%，HPLC純度：97.02%，對掌性HPLC：98.20%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92-7.91 (t, *J*=4Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.10-4.09 (d, J=6Hz, 2H), 2.96-2.95 (d,

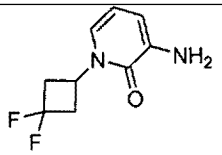
		J=4.8Hz, 1H), 2.62-2.60 (d, *J*=4.9Hz, 3H), 2.17 (s, *J*=4.5Hz, 2H), 2.09-2.08 (t, *J*=4.5Hz, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.56 (s, 1H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 437.30 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.10-4.09 (t, J=6Hz, 2H), 2.96-2.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 2.62-2.60 (d, *J*=4.9Hz, 3H), 2.17 (s, *J*=4.5Hz, 2H), 2.09-2.08 (t, *J*=4.5Hz, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.56 (s, 1H)。
I-662		MS (ES): *m/z* 394.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.67%，對掌性HPLC：49.18%，49.14%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.78 (bs, 1H), 8.67-8.62 (m, 2H), 8.56 (bs, 1H), 8.26 (bs, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.26-7.23 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37 (bs, 1H), 5.46 (bs, 1H), 4.59 (bs, 1H), 4.38 (bs, 1H), 2.96 (bs, 3H), 2.19 (bs, 1H), 2.09 (bs, 1H), 1.76 (bs, 1H), 1.24 (s, 1H)。
I-657		MS(ES): *m/z* 493.42 $[M+H]^+$。LCMS純度：98.58%，HPLC純度：98.23%，對掌性HPLC：50.17%，48.96%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17-8.14 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.94

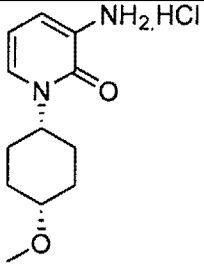
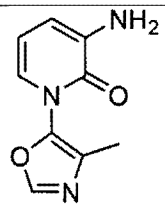
		(d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.55-7.51 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.35 (bs, 1H), 6.48-6.46 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.33 (bs, 1H), 5.27-5.26 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.55-4.52 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.34 (bs, 1H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17 (bs, 1H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.94-1.91(t, *J*=7.2Hz, 2H), 1.79-1.70 (m, 3H), 1.61-1.59 (m, 4H)。
I-720 I-721		將I-657分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用含0.1% DEA之IPA:ACN (50:50)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 493.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.24%，HPLC純度：95.18%，對掌性HPLC純度：99.51%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.45 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.50 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.35 (bs, 1H), 6.48-6.46 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.32 (bs, 1H), 5.27-5.26 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.34 (bs, 1H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.51-3.48 (m, 2H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.17 (bs, 1H), 2.06-2.02 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 1.92-1.88 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 1.73-1.69 (m, 3H), 1.59 (bs, 4H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 493.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.75%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.45 (s, 1H), 8.20 (s, 1H),

		8.16-8.14 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.50 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.35 (bs, 1H), 6.48-6.46 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.32 (bs, 1H), 5.27-5.26 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.33 (bs, 1H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06-2.02 (m, 3H), 1.92-1.87 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 1.73-1.69 (m, 3H), 1.59 (bs, 4H)。
I-654		MS(ES): *m/z* 451.83 $[M+H]^+$。LCMS純度：99.63%，HPLC純度：97.24%，對掌性HPLC純度：49.49%，49.41%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.98 (s, 1H), 8.63-8.61 (t, *J*=6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.53-6.49 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.19-2.17 (d, *J*=0.8Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H)。
I-661		MS (ES): *m/z* 394.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.46%，HPLC純度：95.08%，對掌性HPLC：48.61%,49.32%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.65 (bs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.49 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 7.44-7.42 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.25-5.24 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.32 (bs, 1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.15-2.13 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H)。

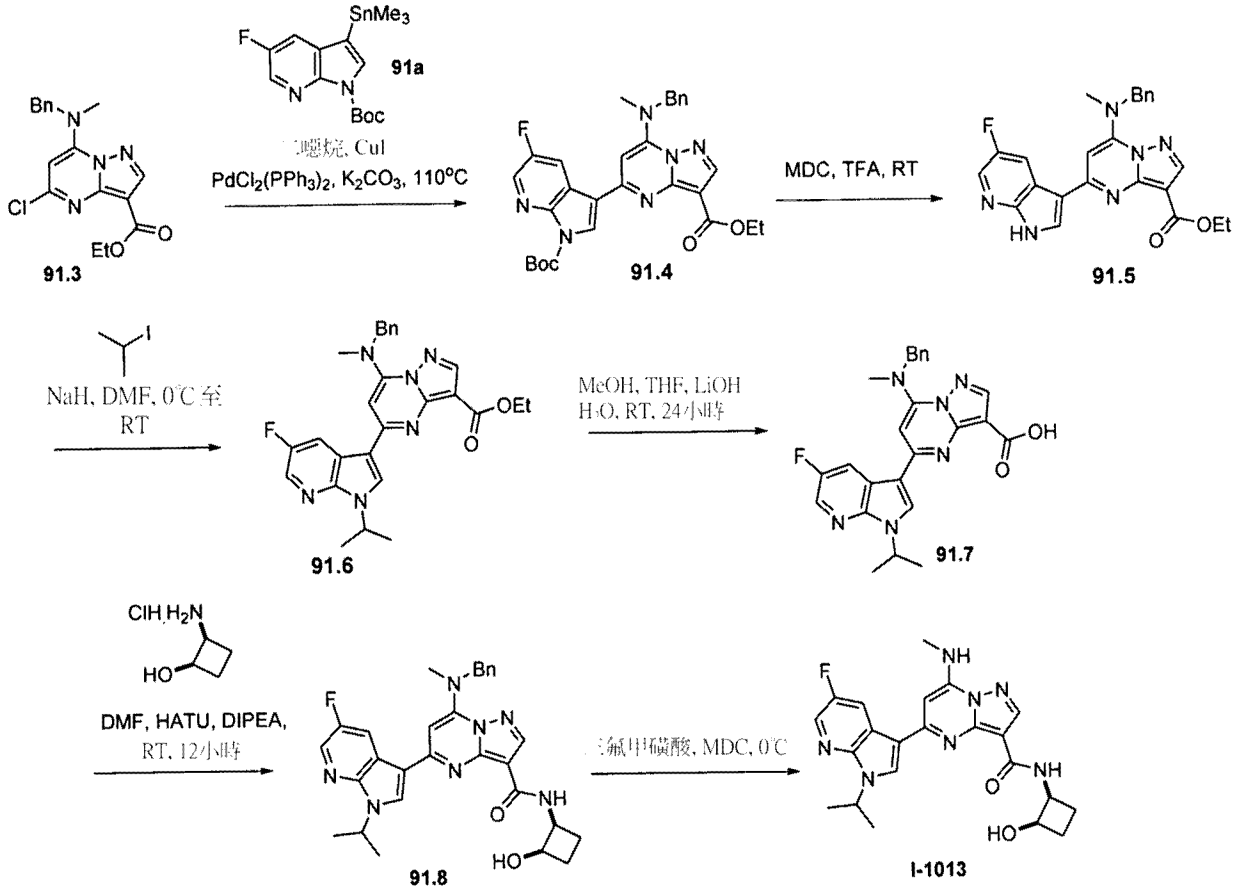
I-770 I-771		將I-661分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，含0.1% DEA之甲醇。 FR-a：MS(ES): *m/z* 394.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.72%，對掌性HPLC純度：97.41%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.66 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.50 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.44-7.42 (s, *J*=8Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.57-4.54 (t *J*=6.4Hz,1H), 4.32 (bs, 1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.09-1.91 (m, 3H), 1.25 (bs, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 394.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.58%，對掌性HPLC純度：99.48%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.67 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.49 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.44-7.42 (s, *J*=8Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.27-5.26 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.57-4.53 (t *J*=7.2Hz, 1H), 4.32 (bs, 1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.09-1.99 (m, 3H), 1.24 (bs, 1H)。
I-1006 I-1007		在移除BOC之前，將對應於91.1途徑中之中間物分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用含DEA之HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES):

		m/z 501.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.02%，HPLC純度：97.36%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.91-7.88 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.13-5.12 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.29 (bs, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.56 (bs, 1H), 1.24 (s, 1H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 501.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.24%，對掌性HPLC：99.45%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.90-7.88 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.13-5.12 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.29 (bs, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.56 (bs, 1H), 1.24 (s, 1H)。
I-1391	 911	MS (ES): 460.47 $[M+H]^+$ LCMS純度：94.61%，HPLC純度：95.66%，對掌性HPLC：52.11%，47.88%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, *J*=6.8Hz,

		1H), 7.08 (bs, 1H), 6.83 (bs, 1H), 6.44-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 4.35 (bs, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.73 (bs, 1H), 1.47 (bs, 1H), 1.23 (bs, 1H)。
I-1306 I-1307	 911	在移除BOC之前，將對應於91.1至I-1391途徑中之中間物分離成異構體：CHIRALPAK IC (250mm*4.6mm, 5μ) 及 0.1% DEA MEOH (70-30)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 460.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.50%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.45-6.43 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.42-5.41 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.36-4.35 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.28-3.10 (m, 4H), 2.90-2.89 (d, J=4Hz, 3H), 2.19-2.18 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.76-1.73 (d, *J*=11.4Hz, 1H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 460.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.44%，HPLC純度：99.04%，對掌性HPLC：99.90%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, *J*=8.4Hz,

		1H), 6.45-6.43 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.91-4.90 (t, *J*=4Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.30-3.12 (m, 4H), 2.90-2.89 (d, J=4Hz, 3H), 2.19-2.18 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.76-1.73 (d, *J*=11.4Hz, 1H)。
I-1292		MS (ES): 482.87 $[M+H]^+$ LCMS純度：96.99%，HPLC純度：95.47%，對掌性HPLC：47.57%，49.02%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.32-7.30 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.41-6.38 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.37-5.36 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.35 (bs, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.76 (bs, 2H), 1.61-1.55 (m, 5H), 1.23 (bs, 2H)。
I-1259		MS (ES): *m/z* 451.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.57%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.66-8.64 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05-8.02 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.53-6.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.48-5.47 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.38 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20 (bs, 1H), 2.07 (s, 4H), 1.24 (bs, 1H), 1.12-1.08 (t, *J*=7.2Hz, 1H)。

【0783】 合成**5-(5-氟-1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1013).**



【0784】 合成化合物**91.3.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**91.3.** (產率：45%) MS(ES): *m/z* 345.10 $[M+H]^+$。

【0785】 合成化合物**91.4.** 使氬氣淨化穿過**91.3** (3.5g，1.16mmol，1.0eq)、**91a** (0.696g，1.74 mmol，1.5eq)及碳酸鉀(0.4g，2.9mmol，2.5eq)於1,4-二噁烷(8ml)中之攪拌溶液，保持15分鐘。將碘化銅(I)(0.043g，0.23mmol，0.2eq)及二氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (0.077mg，0.11mmol，0.1eq)添加至其中且再淨化10分鐘。在110℃下攪拌反應6小時。反應完成後，反應混合物倒於水上並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**91.4.** (0.4g，63.31%)。MS (ES): *m/z* 545.23 $[M+H]^+$。

【0786】 合成化合物**91.5.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**91.5.** (0.310g，94.96%)，MS (ES): 445.17 $[M+ H]^+$。

【0787】 合成化合物**91.6.** 在0℃下，向**91.5** (0.310g，0.69mmol，1eq)於二甲基甲醯胺(3mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.033g，1.38mmol，2eq)。將異丙基碘(0.053mg，0.89mmol，1.3eq)添加至其中並在室溫下攪拌1小時。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由10%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**91.6.** (0.262g，產率：77.21%)。MS (ES): *m/z* 487.22 $[M+H]^+$。

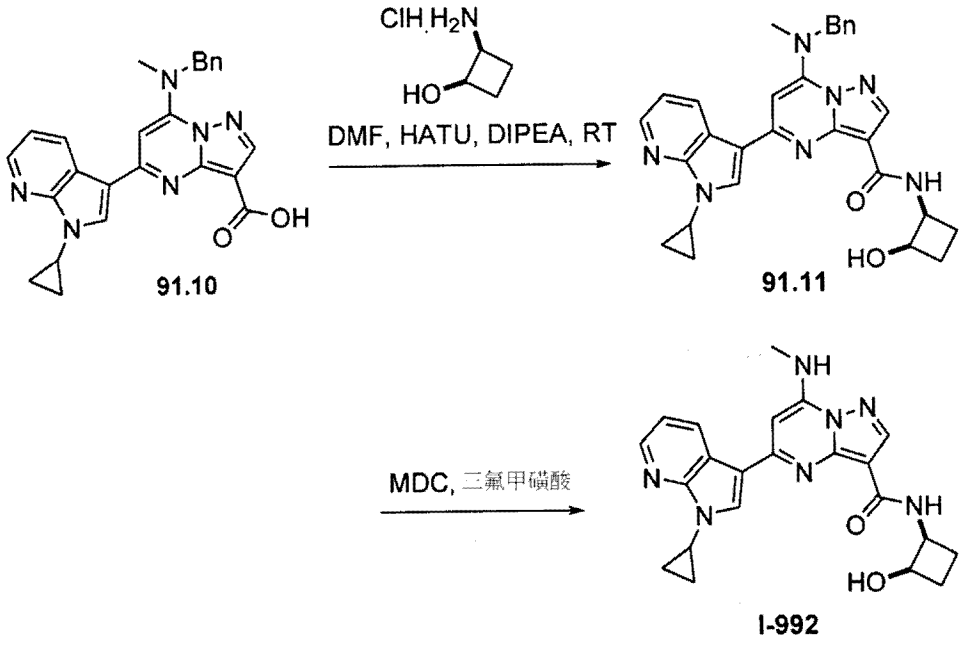
【0788】 合成化合物**91.7.** 向**91.6** (0.262g， 0.53mmol，1.0eq)於甲醇:四氫呋喃:水(5mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.127g，5.3mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應24小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.7.** (0.2g，81.01%)。MS(ES): *m/z* 459.19 $[M+H]^+$。

【0789】 合成化合物**91.8.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**91.8.** (0.130g，56.49%)，MS (ES): 528.25 $[M+H]^+$。

【0790】 合成化合物**I-1013**：將**91.8** (0.030g，0.056mmol，1.0eq)於二氯甲烷(0.5mL)中之溶液冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(0.5mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N

氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-1013** (0.020g，80.40%)，MS (ES): *m/z* 438.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.94%，HPLC純度：94.13%，對掌性HPLC：47.78%，47.89%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.73-8.72 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.66-8.64 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.40 (bs, 1H), 3.15-3.14 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 6H)。

【0791】 合成**5-(1-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1S,2R)-2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-992).**



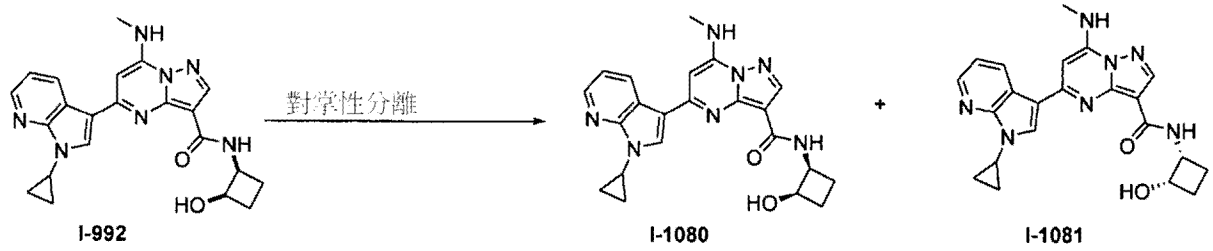
【0792】 合成化合物**91.10.** 化合物係根據實例78合成，得到**91.10.** (產率：78.96%). MS (ES): *m/z* 439.18 $[M+H]^+$。

【0793】 合成化合物**91.11.** 化合物係使用通用程序A合成，得到

91.11. (0.170g，73.43%)，MS (ES): 508.24 $[M+H]^+$。

【0794】 合成化合物**I-992.** 將**91.11** (0.170g，0.33mmol，1.0eq)於二氯甲烷(2mL)中之混合物冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(2mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-992** (0.110g，78.67%)，MS (ES): *m/z* 418.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.01%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02-9.00 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 8.40-8.39 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.51-5.50 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.42 (bs, 1H), 3.78 (bs, 1H), 3.12-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.21-2.13 (m, 3H), 1.84 (bs, 1H), 1.33 (bs, 2H), 1.19-1.14 (m, 2H)。

【0795】 合成**5-(1-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1S,2R)-2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1080)**及**5-(1-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1R,2S)-2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1081).**

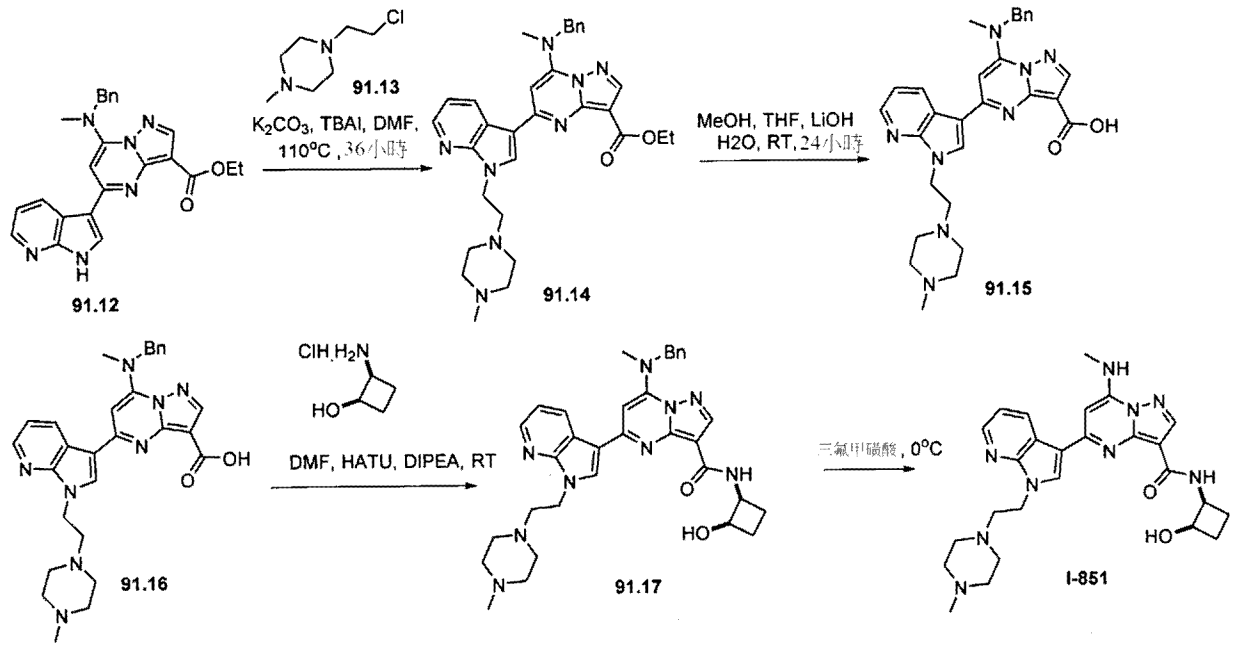


【0796】 合成化合物**I-1080**及**I-1081.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)，0.1% DEA_MEOH (70-30)分離**I-992**之異構體(0.090g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減

壓濃縮，得到0.030g。MS(ES): *m/z* 418.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.96%，對掌性HPLC純度：99.81%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02-9.00 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.63-8.60 (m, 2H), 8.41-8.40 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.51-5.50 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.79-3.78 (m, 1H), 3.12-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.33-2.04 (m, 4H), 1.23-1.14 (m, 4H)。

【0797】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到0.030g。MS(ES): *m/z* 418.20 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.03%，HPLC純度：99.50%，對掌性HPLC純度：98.50%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02-9.00 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.63-8.59 (m, 2H), 8.41-8.40 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.51-5.50 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.79-3.78 (m, 1H), 3.12-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.33-2.04 (m, 4H), 1.23-1.14 (m, 4H)。

【0798】 合成N-(2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-851).



【0799】 合成化合物**91.12.** 化合物係根據**實例67 (I-653)**合成，得到**91.12.** (產率：90.55%)。MS (ES): *m/z* 427.18 $[M+H]^+$。

【0800】 合成化合物**91.14.** 向**91.12** (1.5g，3.52mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(15mL)中之溶液中添加**91.13** (1.14g，7.04mmol，2.0eq)、碳酸鉀(1.4g，10.56mmol，3.0eq)，隨後添加碘化四丁基銨(0.129g，0.35mmol，0.1eq)。在110℃下攪拌反應36小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在52%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**91.14.** (0.9g，產率：46.30%)，MS(ES): *m/z* 553.30 $[M+H]^+$。

【0801】 合成化合物**91.15.** 向**91.14** (0.9g，1.62mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(45mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.194g，8.1mmol，5.0eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸

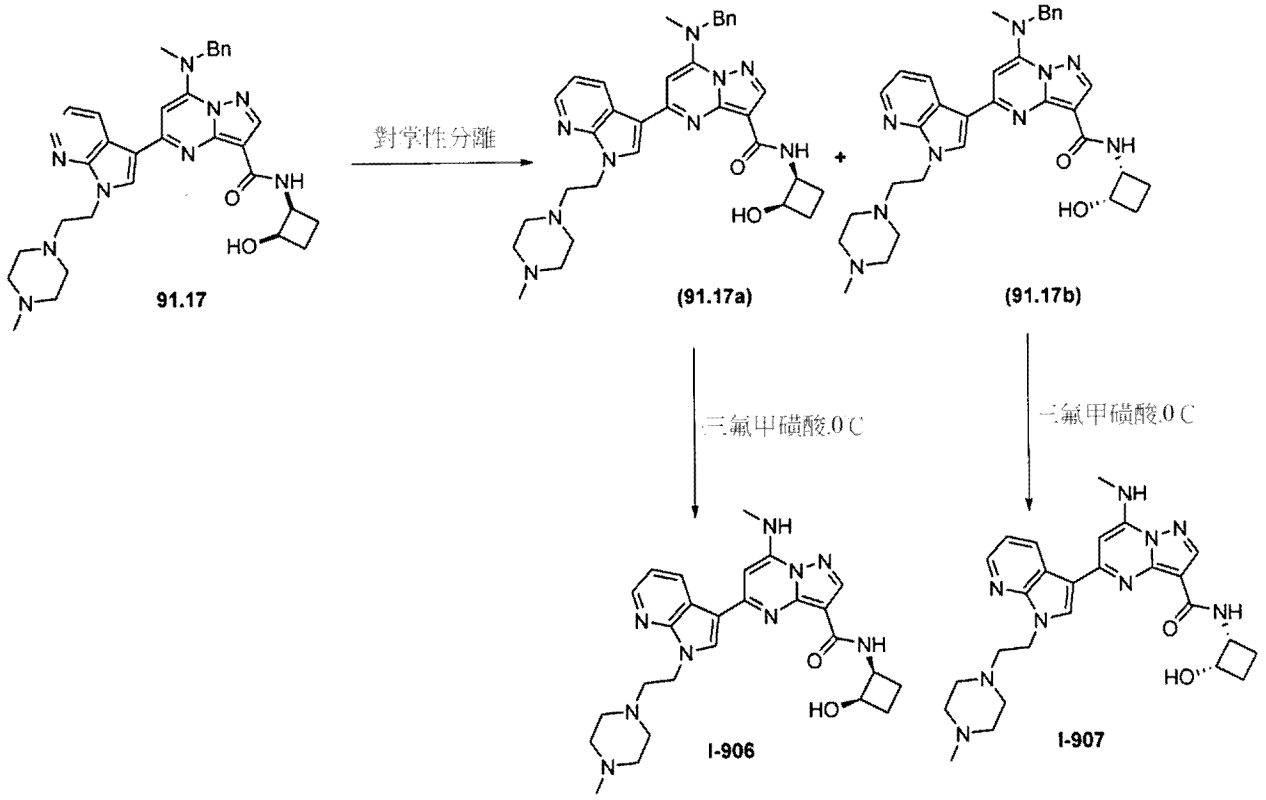
鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**91.15.** (0.7g，產率：81.94%)。MS(ES): *m/z* 525.27 $[M+H]^+$。

【0802】 合成化合物**91.16.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**91.16.** (0.150g，產率：66.27%)。MS(ES): *m/z* 594.33 $[M+H]^+$。

【0803】 合成化合物**I-851.** 將化合物**91.17** (0.030g，0.050mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(1mL)中。將三氟甲磺酸(0.5mL)添加至冷卻之反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**I-851** (0.019g，產率：74.67%)。MS(ES): *m/z* 504.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.98%，HPLC純度：96.07%，對掌性HPLC：97.12%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (bs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.68-8.66 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26-8.25 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.57-5.56 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.61-4.57 (t, *J*=6Hz, 1H), 4.50-4.44 (m, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.13-3.11(d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.84-2.80 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 2.22 (bs, 3H), 2.14 (s, 4H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.85 (bs, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.24 (bs, 1H), 1.12-1.08 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 0.86 (bs, 1H)。

【0804】 合成**N-((1S,2R)-2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-906)**及**N-((1R,2S)-2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯**

胺(I-907)．



【0805】 合成化合物**91.16a**及**91.16b.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)且以含DEA之HEX_IPA-MEOH (50-50)作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**91.16**之異構體(0.120g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純**91.16a.** (0.036g)。MS(ES): *m/z* 594.33 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純**91.16b.** (0.056g)。MS(ES): *m/z* 594.33 $[M+H]^+$。

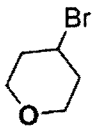
【0806】 合成化合物**I-906**及**I-907.** 化合物係使用通用程序C合成，得到FR-a：(0.024g) MS (ES): *m/z* 504.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.55%，HPLC純度：95.11%，對掌性HPLC：97.57%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90-8.65 (m, 3H), 8.43-8.42 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 5H), 6.80-6.76 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.99-4.97 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.51-4.48 (t, *J*=12.4Hz, 3H), 3.25 (s,

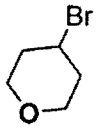
3H), 3.13-3.11 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 2.39-2.05 (m, 6H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.89 (t, *J*=13.6Hz, 1H)及FR-b：(0.038g) MS (ES): *m/z* 504.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.51%，對掌性HPLC：97.57%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ):): 8.90-8.65 (m, 3H), 8.43-8.42 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 5H), 6.80-6.76 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.99-4.97 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.51-4.48 (t, *J*=12.4Hz, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.13-3.11 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 2.39-2.05 (m, 6H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.89 (t, *J*=13.6Hz, 1H)。

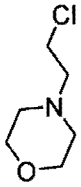
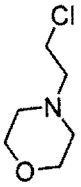
【0807】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表18**中。**表18**中之化合物係藉由與關於製備**I-851**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**91.13**經如**表18**中所指示之試劑替代。

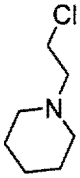
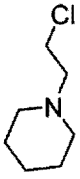
【0808】 **表18**

化合物編號	試劑	表徵資料
I-578	2-碘丙烷	MS (ES): *m/z* 420.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.90%，HPLC純度：95.25%，對掌性HPLC：49.78：50.22%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99-8.98 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69-8.67 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=9.2Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.18-2.05 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.58 (bs, 6H)。
I-637 I-638	2-碘丙烷	將I-578分離成異構體：(CHIRAL PAK IB 250mm*4.6mm, 5μM)，使用含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。

		FR-a ： MS(ES): *m/z* 420.33 $[M+H]^+$ 。 LCMS 純度：95.88%，HPLC純度：95.71%，對掌性HPLC純度：95.68%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00-8.98 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.68-8.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.53-5.52 (m, *J*=12.4Hz, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.21-2.20 (m, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.57 (bs, 6H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 420.33 $[M+H]^+$ 。 LCMS 純度：97.73%，HPLC純度：98.73%，對掌性HPLC純度：98.03%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97-8.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74-8.75 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.40-8.36 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.54-5.53 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 5.26-5.19 (m, 1H), 4.61-4.57 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.19-3.17 (d, *J*=5.2Hz, 3H), 2.21-2.20 (m, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.57 (bs, 6H)。
I-1048		MS (ES): *m/z* 462.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.10%，HPLC純度：96.75%，對掌性HPLC：52.72%，47.27%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99-8.97 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.38-8.37 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.85-8.84 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.15-5.14 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.63-4.60 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.46 (bs, 1H),

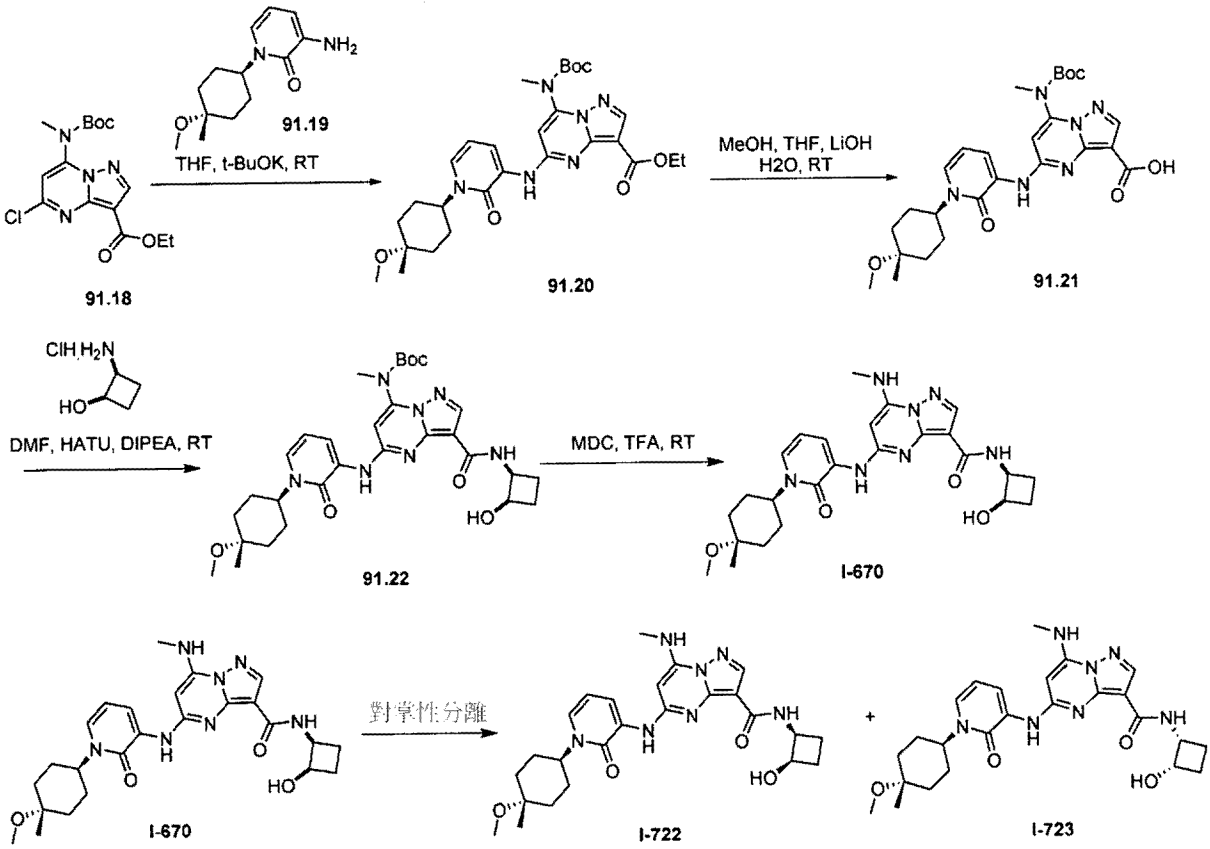
		4.11-4.07 (m, 2H), 3.66-3.61 (t, *J*=10.4Hz, 2H), 3.17-3.16 (t, *J*=4.8Hz, 3H), 2.33-2.25 (m, 4H), 2.09 (bs, 3H), 1.94-1.88 (m, 1H)。
I-1113 I-1114		在脫苯甲基之前，將對應於91.17至I-1048途徑中之中間物分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用含DEA之HEX_IPA-MeOH (50-50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 462.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.29%，HPLC純度：95.97%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.07-9.06 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.62-8.60 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.50-5.49 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.63-4.60 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.66-3.61 (t, *J*=11.8Hz, 2H), 3.17-3.16 (t, *J*=4.8Hz, 3H), 2.33-2.25 (m, 4H), 2.09 (bs, 3H), 1.94-1.88 (m, 1H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 462.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.35%，HPLC純度：98.38%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.07-9.06 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.62-8.60 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.50-5.49 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.63-4.60 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.43

		(bs, 1H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.66-3.61 (t, *J*=11.8Hz, 2H), 3.17-3.16 (t, *J*=4.8Hz, 3H), 2.33-2.25 (m, 4H), 2.09 (bs, 3H), 1.94-1.88 (m, 1H)。
I-678		MS (ES): *m/z* 491.33 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.87%，HPLC純度：98.20%，對掌性HPLC：49.57% + 48.61%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98-8.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.76-8.72 (m, 2H), 8.38-8.37 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.58-4.54 (m, 4H), 3.54 (bs, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.21-2.05 (m, 4H), 1.85 (bs, 2H)。
I-778 I-779		將I-678分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)，使用含0.1% DEA之IPA:ACN (50:50)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 491.6 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.95%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02-9.00 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68-8.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.38-8.37 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27-8.25 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.57-5.56 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.61-4.57 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 4.51-4.48 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 4.44 (bs, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.85-2.81 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.86 (bs, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 491.4

		$[M+H]^+$，LCMS純度：97.77%，HPLC純度：95.53%，對掌性HPLC純度：98.01%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02-9.00 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68-8.66 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.39-8.37 (t, *J*=4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26-8.25 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.56-5.55 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.61-4.57 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.52-4.49 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 4.45 (bs, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.85-2.82 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 2.14-2.06 (m, 3H), 1.86 (bs, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.87 (bs, 1H)。
I-793		MS (ES): *m/z* 489.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.14%，對掌性HPLC：98.00%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.27-9.25 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62-8.60 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.29 (bs, 1H), 8.26 (bs, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.19 (bs, 1H), 6.66 (bs, 1H), 5.54 (bs, 1H), 4.84 (bs, 2H), 4.33-4.62 (bs, 1H), 4.42 (bs, 1H), 3.09 (bs, 3H), 2.86 (bs, 2H), 2.42 (s, 4H), 2.33 (bs, 1H), 2.10 (bs, 2H), 1.84 (bs, 1H), 1.43 (s, 6H)。
I-874 I-875		將I-793分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 489.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.85%，對掌性HPLC純度：98.87%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.29-9.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H),

		8.73 (s, 1H), 8.63-8.61 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.06-8.05 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.23-7.20 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.65-4.62 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.11-3.10 (d, *J*= 4.8Hz, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.34-2.03 (m, 5H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.25 (bs, 2H)。 FR-b ：MS(ES): *m/z* 489.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.24%，對掌性HPLC純度：98.53% ，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.29-9.27 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.63-8.60 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 8.05-8.04 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.11-3.10 (d, *J*= 4.8Hz, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.34-2.05 (m, 5H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.24 (bs, 2H)。

【0809】 合成**N-(2-羥基環丁基)-5-((1-((1R,4S)-4-甲氧基-4-甲基環己基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-670)**、**N-((1S,2R)-2-羥基環丁基)-5-((1-((1R,4S)-4-甲氧基-4-甲基環己基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-722)**、**N-((1R,2S)-2-羥基環丁基)-5-((1-((1R,4R)-4-甲氧基-4-甲基環己基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-723).**



【0810】 合成化合物**91.18.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**91.18.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【0811】 合成化合物**91.19.** 化合物係根據**I-361**合成，得到**91.19.** (產率：41.31%)。MS (ES): *m/z* 237.32 $[M+H]^+$。

【0812】 合成化合物**91.20.** 在0℃下，向**91.18** (1.04g，2.96mmol，1.0eq)及**91.19** (0.7g，2.96mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(1M之四氫呋喃溶液) (5.93mL，5.93mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在0-5%甲醇/DCM中溶離，得到純**91.20** (0.400g，24.60%)。MS (ES): *m/z* 555.49 $[M+H]^+$。

【0813】 合成化合物**91.21.** 向**91.20** (0.300g，0.54mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(8mL，3:3:2)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.228g，5.41 mmol，10eq)。在50℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**91.21** (0.150g，52.66%)。MS(ES): *m/z* 527.25 $[M+H]^+$。

【0814】 合成化合物**91.22.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**91.22** (0.120g，70.72%)。MS(ES): *m/z* 596.31 $[M+H]^+$。

【0815】 合成化合物**I-670.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-670** (0.100g，95.12%)。MS (ES): *m/z* 496.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.69%，對掌性HPLC：50.03%及49.96%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.42-6.38 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.41-5.40 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.34 (bs, 1H), 2.20 (bs, 1H), 2.13-1.75 (m, 7H), 1.60-1.55 (m, 3H), 1.38 (s, 3H)。

【0816】 使用管柱CHIRALCEL OJ-H (250mm*4.6mm, 5μ)，以含0.1% DEA之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-670**之異構體(0.085g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及純溶離份-2 (FR-b)。

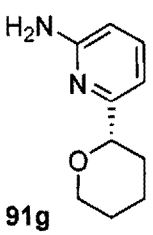
【0817】 FR-a在30℃下減壓濃縮，得到0.032g。MS(ES): *m/z* 496.26 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.74%，對掌性

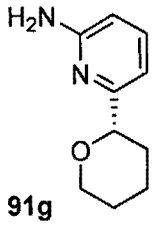
HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.42-6.38 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.41-5.40 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.34 (bs, 1H), 2.20 (bs, 1H), 2.13-1.75 (m, 7H), 1.60-1.55 (m, 3H)1.38 (s, 3H)。

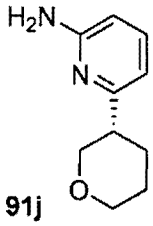
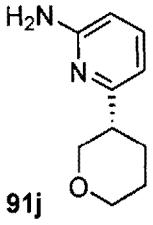
【0818】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到0.032g。MS(ES): *m/z* 496.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.34%，對掌性HPLC純度：98.89%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.42-6.38 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.41-5.40 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.34 (bs, 1H), 2.20 (bs, 1H), 2.13-1.75 (m, 7H), 1.60-1.55 (m, 3H)1.38 (s, 3H)。

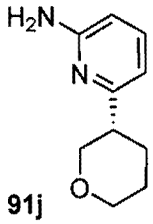
【0819】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表19**中。**表19**中之化合物係藉由與關於製備**I-670**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**91.19**經如**表19**中所指示之試劑替代。

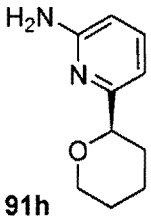
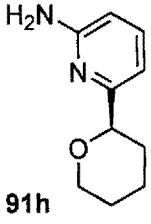
【0820】 **表19**

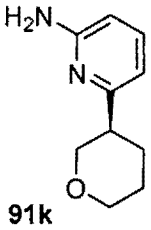
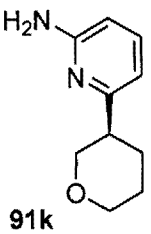
化合物編號	試劑	對掌性純化條件及表徵資料
I-611	 **91g**	MS(ES): *m/z* 438.39 $[M+H]^+$ LCMS純度：99.54%，HPLC純度：97.63%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10-8.09 (d, *J*=6Hz, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.80-7.77 (t, *J*=6Hz, 1H),

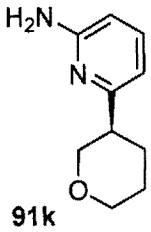
		7.06-7.04 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s,1H), 5.33-5.31 (t, *J*=4Hz, 1H), 4.5 (s, 1H), 4.32-4.39 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 4.07-4.04 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 3.60-3.57 (d, *J*=4.4Hz ,1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.18-2.16 (d, *J*=6Hz 1H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.91-1.88 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 1.75 (bs, 1H), 1.63-1.49 (m, 4H)。
I-647 I-648	 91g	將 I-611 分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)，使用含 0.1% DEA 之 MeOH/iPrOH。 FR-a：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.87%，HPLC純度：96.23%，對掌性HPLC純度：99.5%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13-8.09 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 7.99-7.97 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.81-7.77 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.07-7.05 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.56-5.53 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.34-4.31 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 4.08-4.05 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 3.61-3.55 (m,1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.19-2.17 (d, *J*=10Hz 1H), 2.13-1.99 (m, 3H), 1.92-1.89 (d, *J*=12.4Hz, 1H), 1.77-1.74 (d, *J*=10Hz, 2H), 1.65-1.50 (m, 4H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.07%，HPLC純度：95.54%，對掌性HPLC純度：98.58%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.93 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12-8.09 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.99-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.78 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.07-7.05 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s,1H),

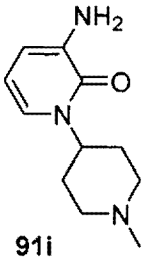
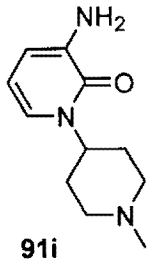
		4.57-5.53 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.35-4.30 (d, *J*=9.2Hz, 2H), 4.08-4.05 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 3.61-3.55 (m,1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.19-2.17(d, *J*=9.6Hz 1H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.92-1.89 (d, *J*=11.2Hz, 1H), 1.79-1.71 (d, *J*=10.8Hz, 2H), 1.64-1.50 (m, 4H)。
I-602	 **91j**	MS(ES): *m/z* 438.6 $[M+H]^+$ LCMS 純度：100%，HPLC 純度：97.69%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.90 (s, 1H), 8.21-8.076 (m, 3H), 7.72-7.68 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.41 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.24-4.20 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 4H), 4.55-4.50 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 2.97-42.89 (m, *J*=10.8Hz, 4H), 2.01-1.89 (m, 4H), 1.67 (s, 2H), 1.50-1.45 (d, *J*=9.2Hz 1H), 1.31-1.24 (m, 1H)。
I-604	 **91j**	MS (ES): *m/z* 438.34 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.63%，HPLC 純度：99.55%，對掌性 HPLC：47.57%，49.29%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.76-7.72 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.97-6.95 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.36 (bs, 1H), 5.33-5.32 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.56-4.53 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.35 (bs, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.92-3.89 (d, *J*=11.2Hz, 1H), 3.55-3.50 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.87 (bs, 1H), 2.17-2.15 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 2.11-2.02 (m, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.70 (bs, 2H), 1.28 (bs, 1H)。

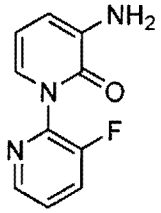
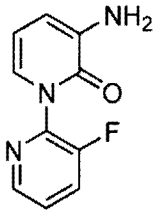
I-641 I-642	 91j	將I-604分離成異構體：(CHIRAL PAK IB 250mm*4.6mm, 5μ)，使用含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：98.10%，對掌性HPLC純度：93.50%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.80 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.75-7.71 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.31-5.30 (d, *J*=4Hz,1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.01-3.99 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 3.91-3.88 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.54-3.49 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, *J*=7.2Hz, 3H), 1.91-1.67 (m, 4H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：96.51%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.80 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.75-7.71 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.31-5.30 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.01-3.98 (d, *J*=10.4Hz, 2H), 3.91-3.88 (d, *J*=11.2Hz, 1H), 3.54-3.48 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.90-2.89 (m, 1H), 2.18-2.01 (m, 3H), 1.94-1.67 (m, 4H)。

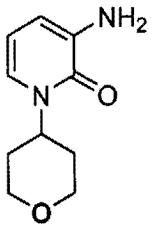
I-610	 91h	MS(ES): *m/z* 438.39 $[M+H]^+$ LCMS純度：99.59%，HPLC純度：97.02%，對掌性HPLC純度：50%，49.9%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10-8.09 (d, *J*=6Hz, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.80-7.77 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.06-7.04 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.33-5.31 (t, *J*=4Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.32-4.29 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 4.07-4.04 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.18-2.16 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 2.06-1.98 (m, 4H), 1.91-1.88 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 1.75 (bs, 1H), 1.63-1.49 (m, 3H)。
I-645 I-646	 91h	將I-610分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用含0.1% DEA之甲醇/IPA。 FR-a：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.24%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13-8.09 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.77 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.07-7.05 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.33-5.32 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.56-4.53 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.34-4.31 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 4.08-4.035 (t, *J*=11.6Hz, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.19-2.17 (d, *J*=10Hz, 1H), 2.12-2.00 (d, *J*=12.4Hz, 3H), 1.92-1.90 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 1.79-1.47 (m, 3H), 1.35-1.72 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.50

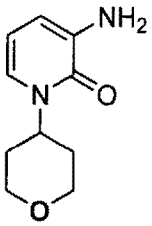
		$[M+H]^+$，LCMS純度：98.56%，HPLC純度：97.75%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.96 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14-8.10 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.78 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.07-7.05 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.33-5.32 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.57-5.53 (t, *J*=2.8Hz, 1H), 4.33-4.30 (d, *J*=11.6Hz, 2H), 4.08-4.05 (d, *J*=0Hz, 1H), 3.61-3.55 (t, *J*=11.2Hz 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.19-2.16(d, *J*=10Hz 1H), 2.09-2.00 (m, 3H), 1.92-1.89 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 11.79-1.47 (m, 3H), 1.35-1.72 (m, 2H)。
I-603	 91k	MS(ES): *m/z* 438.6 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.99%，HPLC純度：97.46%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.162-140 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.08-07 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.72-7.68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.41-5.39 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.97-2.96 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, 4H), 1.67 (bs, 2H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H)。
I-605	 91k	MS(ES): *m/z* 438.34 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：96.23%，對掌性HPLC純度：49.92%，49.44%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.80 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.74-7.71 (m, 1H), 6.96-6.94 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.32-5.31 (d,

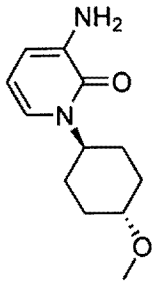
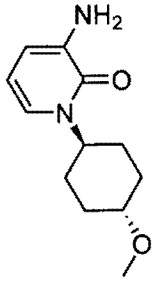
		J=4.0Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.54-3.48 (t, *J*=12Hz, 1H), 2.94-2.89 (m, 4H), 2.18-2.16 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 2.03-2.01 (m, 3H), 1.90-1.86 (m, 2H) 1.77-1.67 (m, 3H)。
I-643 I-644	 91k	將I-605分離成異構體：(CHIRALPAK AD-H 250mm*4.6mm, 5μM)，使用含0.1%二乙胺之MeOH，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 438.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.67%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ):): 9.80 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.75-7.71 (t, *J*=8.0Hz, 2H), 6.96-6.94 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.32-5.31 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 4.55-4.51(m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.54-3.48 (t, *J*=12.0Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 4H), 1.97-1.88 (m, 1H) 1.86-1.72 (m, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.40 $[M+H]^+$, LCMS純度：99.28%，HPLC純度：97.62%，對掌性HPLC純度：99.32%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.81 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.76-7.72 (t, *J*=8.0Hz, 2H), 6.97-6.95 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.32-5.31 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 4.56-4.53 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.01-3.89 (m, 2H), 3.55-3.49 (t, *J*=12.0Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 4H), 1.97-1.88

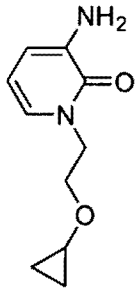
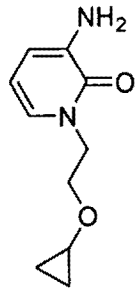
		(m, 1H) 1.86-1.72 (m, 3H)。
I-609	 91i	MS (ES): *m/z* 467.4 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：98.16%，對掌性 HPLC：49.93%及 48.93%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.44-7.42 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.43-6.39 (t, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.41-5.40 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.36 (bs, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 4H), 2.24 (s, 4H), 2.11-2.06 (m, 3H), 2.03-1.91 (m, 3H), 1.77-1.74 (d, *J*=10.4Hz, 3H)。
I-689 I-690	 91i	將 I-609 分離成異構體：(CHIRALCEL OX-H 250mm*4.6mm, 5μM)，使用含 0.1% DEA 之 IPA:ACN (50:50)，5 mL/min。 FR-a：MS (ES): *m/z* 467.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.16%，對掌性HPLC：49.93%及 48.93%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.44-7.42 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.43-6.39 (t, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.41-5.40 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.36 (bs, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 4H), 2.24 (s, 4H), 2.11-2.06 (m, 3H), 2.03-1.91 (m, 3H), 1.77-1.74 (d, *J*=10.4Hz, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 467.3 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純

		度：98.92%，對掌性HPLC純度：95.13%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.90-7.88 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.44-7.42 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.43-4.39 (t, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.41-5.40 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.36 (bs, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.09-2.06 (m, 3H), 2.01-1.94(m, 3H), 1.77-1.75 (d, *J*=9.6Hz, 3H)。
I-566		MS (ES): *m/z* 465.3 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.29%，HPLC純度：96.61%，對掌性HPLC：49.10%，49.64%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.92 (bs, 1H), 8.69-8.67 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.57-6.54 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.49-5.48 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.60 (bs 1H), 4.39 (bs, 1H), 2.92-2.91(d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.22 (bs, 1H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.78 (bs, 1H)。
I-572 I-573		將I-566分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 465.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.30%，HPLC純度：98.58%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.24 (s, 1H),

		8.10-8.06 (m, 2H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.42-7.41 (s, *J*=5.6Hz, 1H), 6.57-6.54 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.48-5.47 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.61-4.58 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.39 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.81 (bs, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 465.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.86%，對掌性HPLC純度：99.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.42-7.41 (s, *J*=6.8Hz, 1H), 6.57-6.54 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.48-5.47 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.61-4.58 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.38 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.22 (bs, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.78 (bs, 1H)。
I-527		MS(ES): *m/z* 454.5 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：49.70%，46.01%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-7.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.83-6.81 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.42-6.39 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.56-4.55 (d, *J*=6.4Hz, 1H) 4.35 (s, 1H), 4.02-4.00 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 3.54-3.48 (t, *J*=4.8Hz, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.19-2.02 (m, 4H), 1.98-1.95 (d, *J*=8.8Hz,

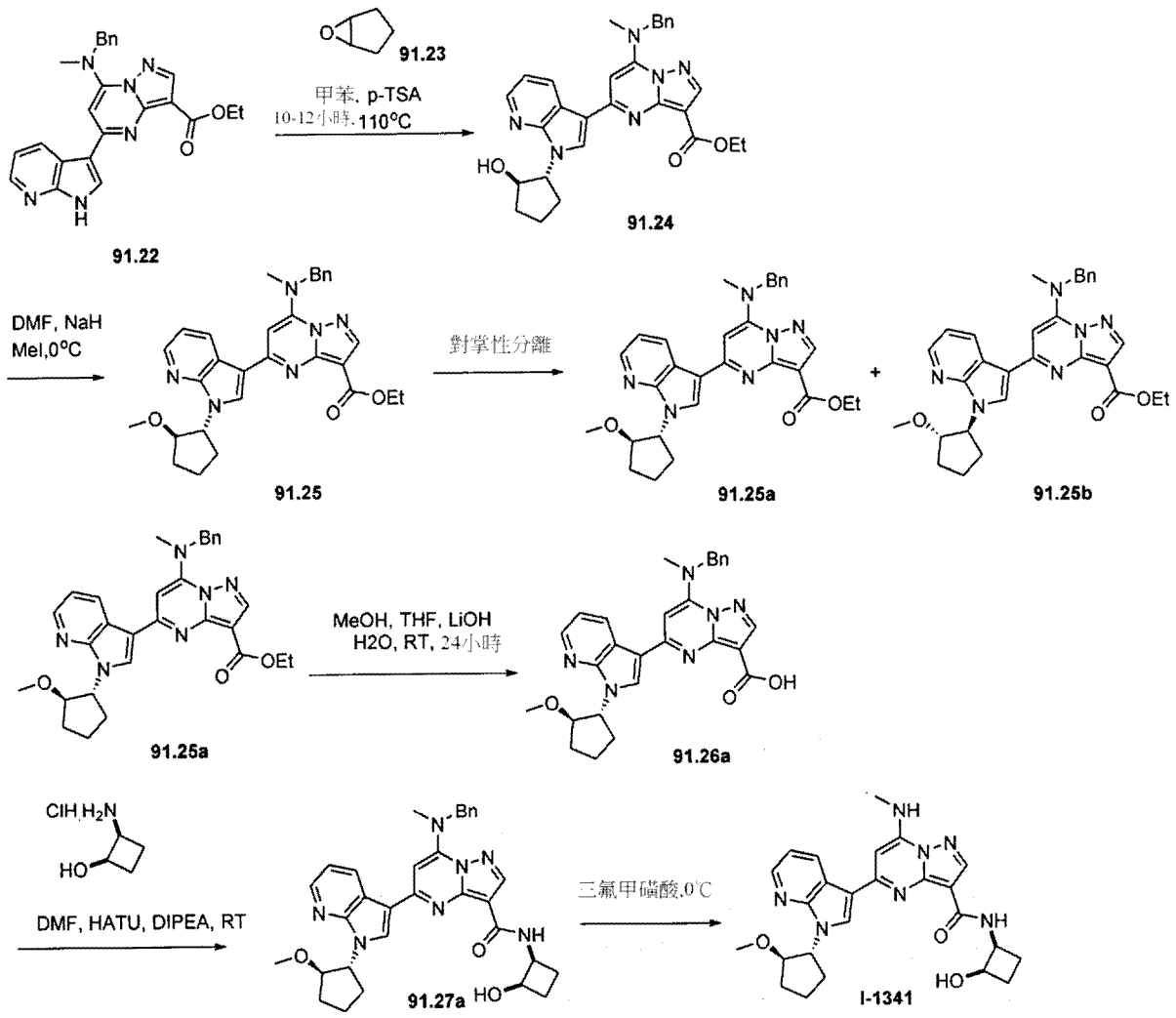
		4H)。
I-556 I-557		將I-527分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，使用含0.1% DEA之MEOH，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 454.62 $[M+H]^+$。LCMS純度：97.71%，HPLC純度：97.45%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.82 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.42-6.39 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.09-5.02 (t, *J*=12.4Hz, 1H), 4.60-4.56 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.03-4.01 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 3.55-3.50 (t, *J*=11.6Hz, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.21-2.20 (m, 2H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.99-1.97 (d, *J*=8Hz, 1H), 1.78-1.75 (d, *J*=10.8Hz, 2H), 1.25 (s, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 454.62 $[M+H]^+$。LCMS純度：95.26%，HPLC純度：95.30%，對掌性HPLC純度：97.06%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.82 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.42-6.39 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.04-5.01 (d, *J*=12Hz, 1H), 4.58-4.55 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.02-4.00 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 3.54-3.48 (t, *J*=13.6Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.19 (bs, 2H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.76-1.73 (d,

		J=12Hz, 2H), 1.23 (s, 2H)。
I-539		MS (ES): *m/z* 482.31 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.59%，對掌性HPLC純度：49.75%，49.76% ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.79 (s, 1H), 8.51-8.50 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.38-7.37 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.40-6.37 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.38-5.37 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.58-4.55 (t, *J*=6Hz, 1H), 4.35 (bs, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.19-2.13 (m, 3H), 2.09-2.03 (m, 3H), 1.80 (bs, 2H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.28 (bs, 2H)。
I-560 I-561		將 I-539 分離成異構體：(CHIRAL PAK IB 250mm*4.6mm, 5μM)，使用 含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 482.62 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：99.07%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.39-7.37 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.40-6.37 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.58-4.54 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.16-1.95 (m, 6H), 1.80-1.73 (m, 5H), 1.33-1.31 (d, *J*=10.8Hz, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：99.89%，對掌性HPLC純度：

		99.43%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.39-7.38 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.40-6.37 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.56-4.54 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.27 (s, 3H) 3.22 (s, 1H), 2.91-90 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.16-1.19 (m, 5H), 1.80-1.73 (m, 5H), 1.33-1.1.23 (d, *J*=10.8Hz, 3H)。
I-473		MS (ES): *m/z* 454.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.22%，HPLC純度：95.49%，對掌性HPLC：47.53%，47.67%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.89-7.87 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.28-7.26 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.38 (bs, 1H), 4.58-4.55 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.35 (bs, 1H), 4.17-4.14 (t, *J*=4.8Hz, 2H), 3.76-3.74 (t, *J*=10.4Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 0.39 (bs, 4H)。
I-515 I-516		將I-473分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之IPA:ACN (50:50)，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 454.3 $[M+H]^+$，LCMS純度：94.73%，HPLC純度：88.16%，對掌性HPLC純度：95.12%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.55-8.53 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.88-7.86 (d, *J*=4.8Hz,

		1H), 7.28-7.27 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.40-5.38 (m, 1H), 4.59-4.56 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.36 (bs, 1H), 4.17-4.15 (t, *J*=4.8Hz, 2H), 3.77-3.75 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.20 (bs, 1H), 2.12-1.96 (m, 3H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.05-1.04 (d, *J*=6Hz, 1H), 0.84-0.80 (m, 1H), 0.41 (bs, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 454.2 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.95%，對掌性HPLC純度：99.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.55-8.53 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.88-7.86 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.28-7.27 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.39-5.38 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.59-4.56 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.35 (bs, 2H), 4.17-4.15 (t, *J*=4.8Hz, 2H), 3.77-3.75 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 2.19 (bs, 2H), 2.12-1.96 (m, 3H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.05-1.04 (d, *J*=6Hz, 1H), 0.41 (bs, 3H)。

【0821】 合成N-(2-羥基環丁基)-5-(1-((1R,2R)-2-甲氧基環戊基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1341).



【0822】 合成化合物**91.22.** 化合物係根據**I-960**合成，得到**91.22.** (產率：83.64%)，MS (ES): *m/z* 427.18 $[M+H]^+$。

【0823】 合成化合物**91.24.** 向**91.22** (1.0g，2.34mmol，1.0 eq)於甲苯(10mL)中之冷溶液中添加**91.23** (0.393g，4.68mmol，2.0eq)及對甲苯磺酸(0.040g，0.23mmol，0.1eq)。在100℃下攪拌反應混合物10-12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在2.5%甲醇/二氯甲中溶離烷，得到**91.24.** (0.6g，50.12%)。MS(ES): *m/z* 511.24 $[M+H]^+$。

【0824】 合成化合物**91.25.** 向**91.24** (0.6g，1.75mmol，1.0eq)於二

甲基甲醯胺(6mL)中之溶液中添加碘甲烷(0.273g，1.92mmol，1.1eq)。在0℃下添加氫化鈉(0.084g，3.5mmol，2eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，用水稀釋反應混合物，用乙醚萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到固體。其藉由蒸餾進一步純化，得到純**91.25.** (0.560g，產率：90.84%)。MS (ES): *m/z* 425.26 $[M+H]^+$。

【0825】 合成化合物**91.25a**及**91.25b.** 使用管柱(CHIRALPAK IB 250mm*4.6mm, 5μ)且以含0.1% DEA之IPA:MEOH (50:50)作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**91.25**之異構體(0.75g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純**91.25a.** (0.280g)。MS(ES): *m/z* 525.26 $[M+H]^+$。 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純**91.25b.** (0.290g)。MS(ES): *m/z* 525.26 $[M+H]^+$。

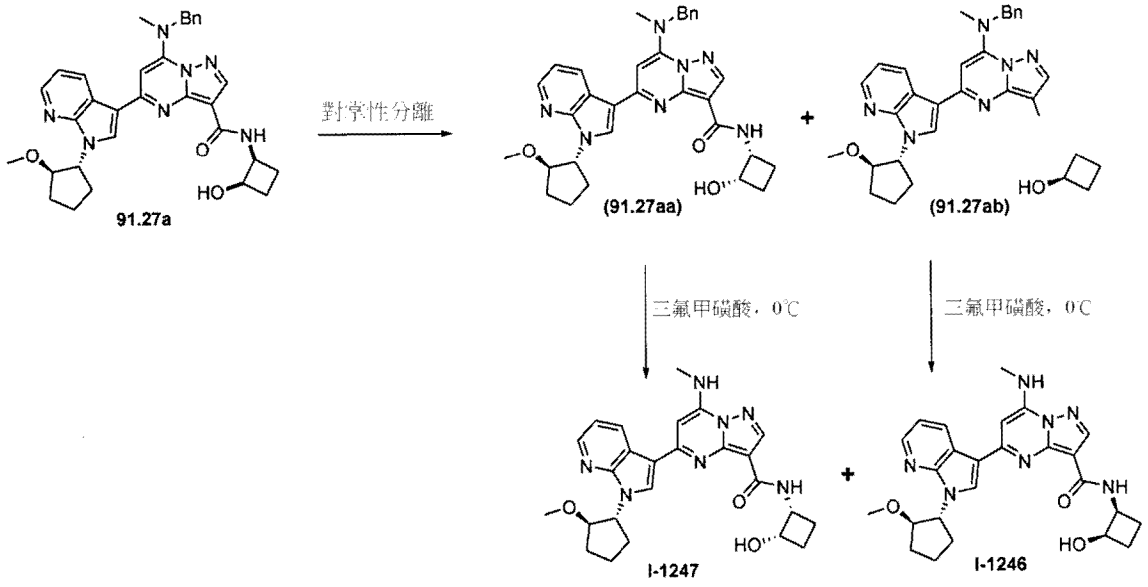
【0826】 合成化合物**91.26a.** 向**91.25a** (0.280g，0.53mmol，1.0eq)於甲醇:四氫呋喃:水(6mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.127g，5.3mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**91.26a.** (0.220g，83.01%)。MS(ES): *m/z* 497.23 $[M+H]^+$。

【0827】 合成化合物**91.27a.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**91.27a.** (0.160g，63.84%)，MS (ES): 566.28 $[M+H]^+$。

【0828】 合成化合物**I-1341**：將**91.27a** (0.040g，0.070mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)中之溶液冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(1mL)。在

相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-1341** (0.030g，89.21%)，MS (ES): *m/z* 476.82 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.94%，對掌性HPLC：49.62%，50.37%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.30-9.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61-8.59 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.44-8.42 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07-8.06 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.25-7.23 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.70-5.69 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.56-5.55 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.63-4.60 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.09-3.08 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.28-2.21 (m, 3H), 2.05-2.01 (m, 3H), 1.82-1.76 (m, 3H), 1.11-1.07 (t, *J*=6.8Hz, 3H)。

【0829】 合成**N-((1R,2S)-2-**羥基環丁基**)-5-(1-((1R,2R)-2-**甲氧基環戊基**)-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-1247)**及**N-((1S,2R)-2-**羥基環丁基**)-5-(1-((1R,2R)-2-**甲氧基環戊基**)-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-1246).**



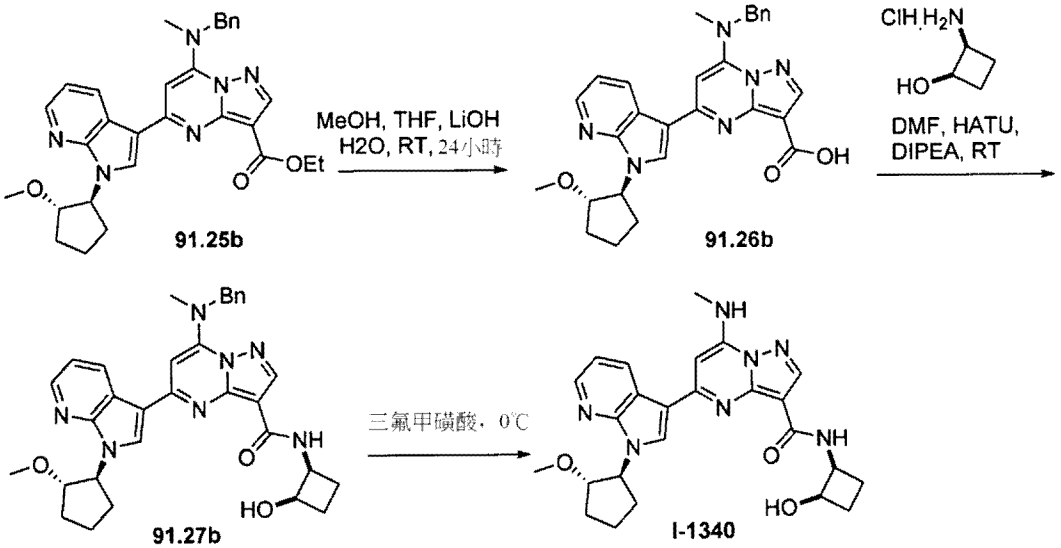
【0830】合成化合物**91.27aa**及**91.27ab**：使用管柱CHIRALPAK AD-H (250mm*4.6mm, 5μ)且以含0.1% DEA之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**91.27a**之異構體(0.120g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到0.045g。MS(ES): *m/z* 566.28 $[M+H]^+$。 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到0.045g。MS(ES): *m/z* 566.28 $[M+H]^+$。

【0831】合成化合物**I-1247**及**I-1246.** 將FR-a (0.045g，0.079mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)中之溶液冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(0.5mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到0.035g，92.52%，MS (ES): *m/z* 476.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.18%，HPLC純度：98.19%，對掌性HPLC：99.27%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.30-9.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61-8.59 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.43-8.42 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.24 (bs, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.70-5.69 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.55-

5.54 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.63-4.61 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.09-3.08 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.29-2.23 (m, 3H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.23 (bs, 2H), 0.86 (s, 1H)。

【0832】 將FR-b (0.045g，0.079mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)中之溶液冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(0.5mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到0.032g，92.52%，MS (ES): *m/z* 476.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.66%，HPLC純度：97.89%，對掌性HPLC：98.01%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.30-9.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61-8.59 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.43-8.42 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.26-7.23 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.76-5.67 (m, 1H), 5.55-5.54 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.09-3.08 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.29-2.23 (m, 3H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.23 (bs, 2H), 0.85 (s, 1H)。

【0833】 **合成N-(2-羥基環丁基)-5-(1-((1S,2S)-2-甲氧基環戊基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1340).**



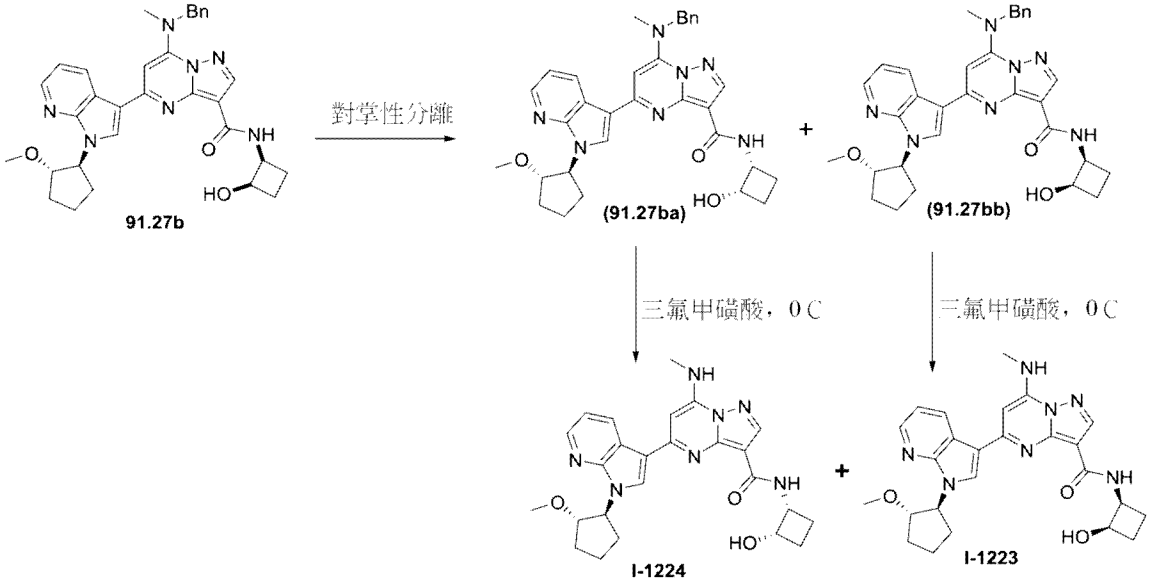
【0834】合成化合物**91.26b.** 向**91.25b** (0.290g， 0.55mmol，1.0eq)於甲醇:四氫呋喃:水(6mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.132g，5.5mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**91.26b.** (0.220g，80.15%)。MS(ES): *m/z* 497.23 $[M+H]^+$。

【0835】合成化合物**91.27b.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**91.27b.** (0.155, 61.85%)，MS (ES): 566.28 $[M+H]^+$。

【0836】合成化合物**I-1340.** 將**91.27b** (0.040g，0.070mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)中之溶液冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(1mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-1340** (0.030g，89.21%)，MS (ES): *m/z* 476.77 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，

HPLC純度：100%，對掌性HPLC：48.69%，48.24%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.31-9.29 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.72 (s,1H), 8.62-8.60 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.44-8.43 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07-8.06 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.27-7.24 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.74-5.68 (m, 1H), 5.56-5.55 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.10-3.09 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 4H), 1.24 (bs, 3H)。

【0837】 合成**N-((1R,2S)-2-**羥基環丁基**)-5-(1-((1S,2S)-2-**甲氧基環戊基**)-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-1224)**及**N-((1S,2R)-2-**羥基環丁基**)-5-(1-((1S,2S)-2-**甲氧基環戊基**)-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-1223).**



【0838】 合成化合物**91.27ba**及**91.27bb.** 使用管柱CHIRALPAK OX-H_含0.1% DEA之HEX_IPA-ACN (70-30)_且以含0.1% DEA之HEX_IPA-ACN (70-30)_作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**91.27b**之異構體(0.115g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。

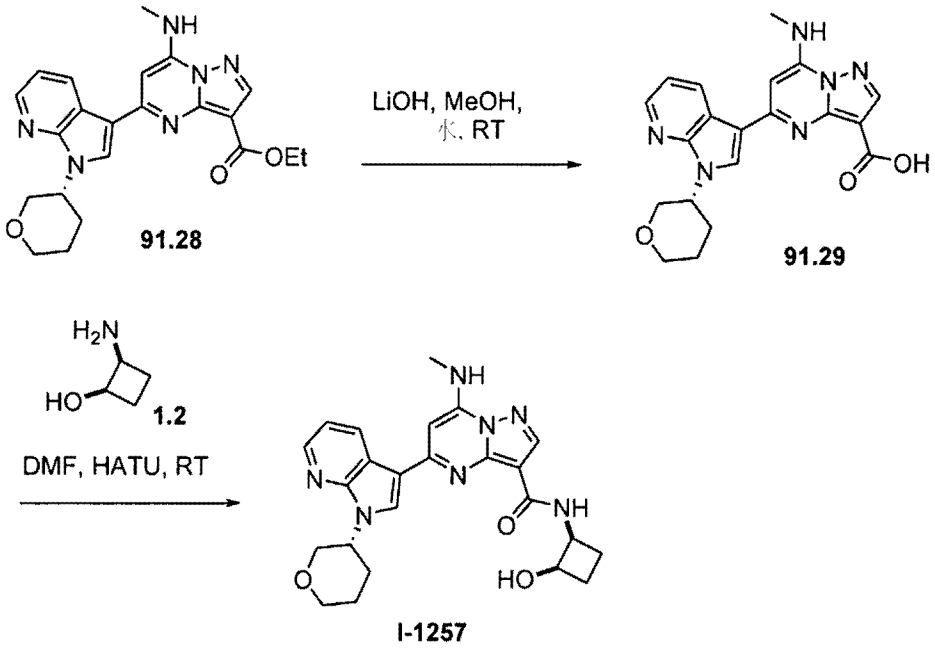
FR-a在30℃下減壓濃縮，得到0.043g。MS(ES): *m/z* 566.28 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓濃縮，得到0.043g。MS(ES): *m/z* 566.28 $[M+H]^+$。

【0839】 合成**I-1224**及**I-1223.** 將FR-a (0.043g，0.076mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)中之溶液冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(0.5mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到0.031g，85.76%，MS (ES): *m/z* 476.77 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：99.55%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.31-9.29 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.63-8.60 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.44-8.42 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.27-7.23 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.74-5.68 (m, 1H), 5.56-5.55 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.11-3.09 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-2.16 (m, 3H), 2.02-1.93 (m, 4H), 1.60-1.24 (bs, 3H)。

【0840】 將FR-b (0.043g，0.076mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)中之溶液冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(0.5mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到0.031g，85.76%，MS (ES): *m/z* 476.77 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.31-9.29 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62-8.60 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.44-8.42 (d, *J*=6.4Hz,

1H), 8.31 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.27-7.23 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.72-5.71 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 5.56-5.55 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.63 (bs, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.11-3.09 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-2.16 (m, 3H), 2.02-1.93 (m, 4H), 1.60-1.24 (bs, 3H)。

【0841】 合成**N-(2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-(1-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(-I-1257).**



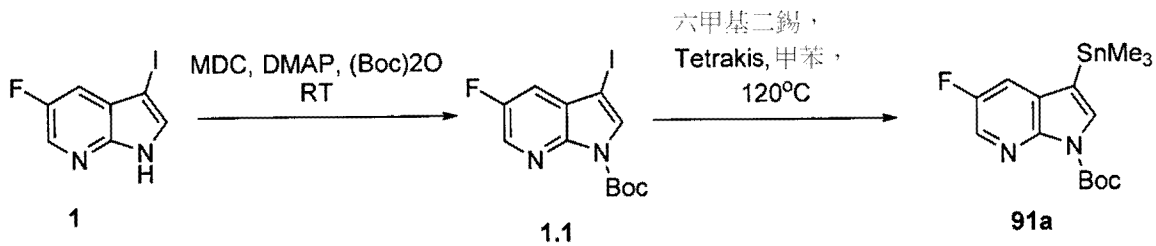
【0842】 合成化合物**91.28.** 化合物係根據**I-1258**合成，得到**91.28**。**MS** (ES): *m/z* 421.19 $[M+H]^+$。

【0843】 合成化合物**91.29.** 向**91.28** (0.4g，0.956mmol，1.0eq)於甲醇:水(8mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.219g，9.56mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾

燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**91.29.** (0.340g，91.08%)。MS(ES): *m/z* 393.16 $[M+H]^+$。

【0844】 合成化合物**I-1257.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**I-1257** (0.120g，88.72%)，MS (ES): *m/z* 462.77 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.94%，HPLC純度：98.02%，對掌性HPLC：47.81%，49.84%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04-9.02 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.82-8.81 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.68-8.64 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27-8.26 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.60 (bs, 1H), 4.44 (bs, 1H), 4.04 (bs, 1H), 3.98-3.95 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 3.75-3.72 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.15-3.014 (d, *J*=4.4Hz, 4H), 2.22 (bs, 4H), 1.86 (bs, 3H), 1.28-1.25 (m, 1H)。

【0845】 合成中間物**91a**.

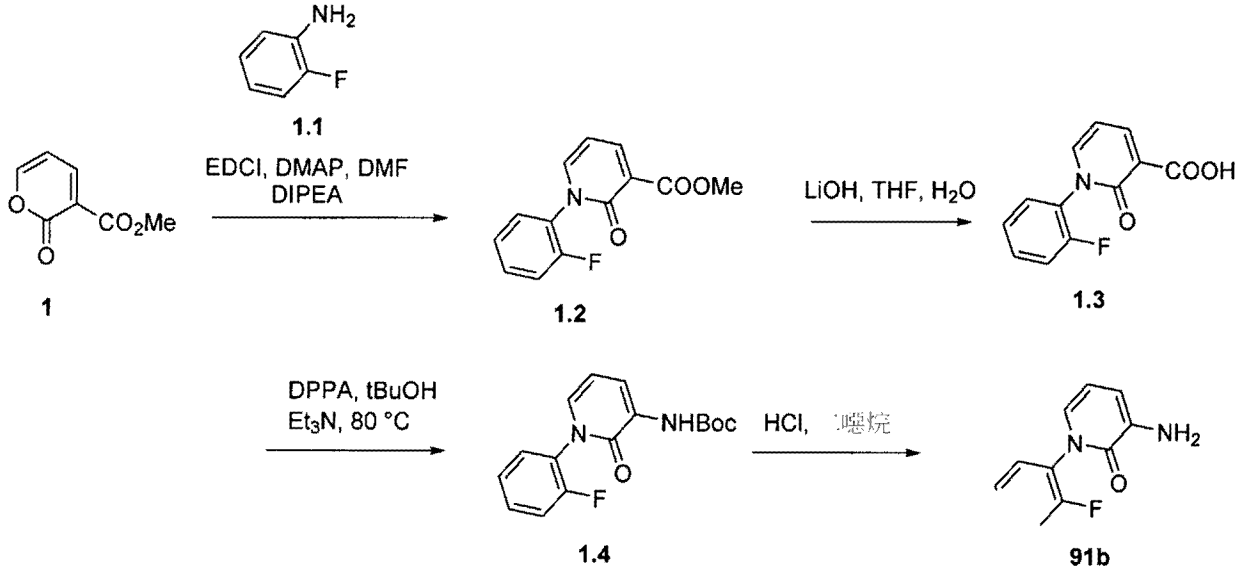


【0846】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (0.7g，2.67mmol，1eq)於二氯甲烷(7mL)中之溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(0.015g，0.13mmol，0.05 eq)及三乙胺(0.809g，8.01mmol，3eq)。在0℃下添加二碳酸二第三丁酯(0.638g，2.93mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管

柱層析法，使用10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.1.** (0.650g，產率：67.19%)。MS (ES): *m/z* 361.99 $[M-H]^+$。

【0847】 合成化合物**91a.** 向**1.1** (0.650g，1.79mmol，1.0eq)及六甲基二錫(2.3g,7.16 mmol，4.0eq)於甲苯(39mL)中之脫氣溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.196 g，0.17mmol，0.1eq)並在N_2下，在120℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**91a.** (0.5g，產率：69.81%)。MS (ES): *m/z* 400.06 $[M+H]^+$。

【0848】 合成中間物**91b**.



【0849】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (2.0g，12.97mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(25mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.43g，12.97mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.6g，16.86mmol，1.3eq)、4-二甲基胺基吡啶(0.315g，2.59mmol，0.2eq)及N,N-二異丙基

乙胺(1.17g，9.07mmol，0.7eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (1.5g，46.76%)。MS(ES): *m/z* 248.07 $[M+H]^+$。

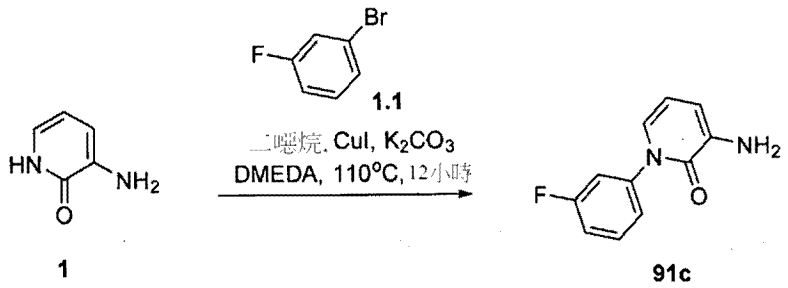
【0850】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (1.5g，6.06mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(20mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.45g，60.6mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (1.0g，70.68%)。MS(ES): *m/z* 234.05 $[M+H]^+$。

【0851】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (1.0g，4.28mmol，1.0eq)於第三丁醇(10mL)中之溶液中添加三乙胺(0.735g，7.27mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(1.52g，5.56mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.640g，49.04%)。MS(ES): *m/z* 305.13 $[M+H]^+$。

【0852】 合成化合物**91b.** 向**1.4** (0.640g，2.10mmol，1eq)於二噁烷(8mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(12mL)。在室溫

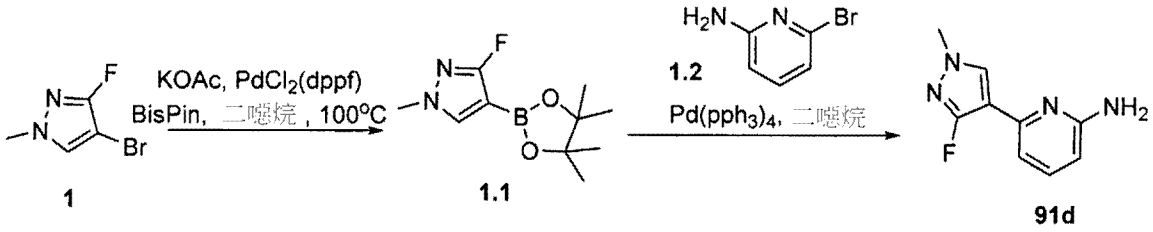
下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**91b.** (0.480g，97.80%)。MS(ES): *m/z* 205.07 $[M+HCl]^+$。

【0853】 合成化合物**91c.**



【0854】 合成化合物**91c.** 向**1.** (1.0g，9.08mmol，1eq)及**1.1** (1.90g，10.89mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.5g，18.16mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.344g，1.81mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.319g，3.63mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**91c.** (0.6g，32.35%)。MS(ES): *m/z* 205.07 $[M+H]^+$。

【0855】 合成中間物**91d.**

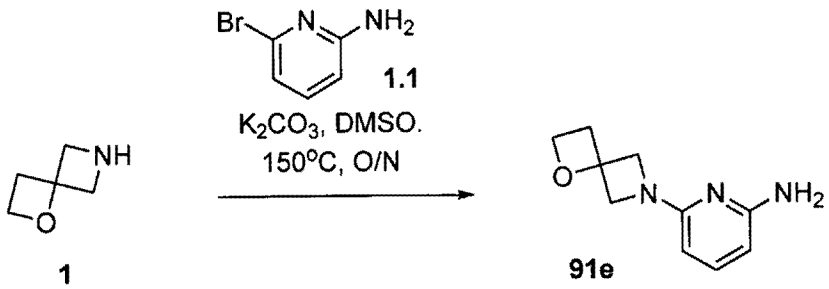


【0856】 合成化合物**1.1.** 使氬氣淨化穿過**1** (0.250g，1.39mmol，1.0eq)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.457g，1.80 mmol，1.3eq)及乙酸鉀(0.340g，3.47mmol，2.5eq)於1,4二噁烷(10mL)中之攪拌溶液，保持15分鐘，將二氯化[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II) (0.095 mg，0.13

mmol，0.1eq)添加至其中且再淨化10分鐘。在100℃下攪拌反應6小時。反應完成後，反應混合物倒於水上並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.1.** (0.163 g，51.63%)。MS (ES): *m/z* 227.13 $[M+H]^+$。

【0857】合成化合物**91d.** 使氬氣淨化穿過**1.1** (0.163g，0.72mmol，1.0eq)、**1.2** (0.136g，0.79 mmol，1.1eq)及碳酸鈉(0.228g，2.16mmol，3.0eq)於1,4二噁烷:水(4mL，3:1)中之攪拌溶液，保持15分鐘，將肆(三苯基膦)鈀(0) (0.041 mg，0.036 mmol，0.05eq)添加至其中且再淨化10分鐘。在100℃下攪拌反應6小時。反應完成後，反應混合物倒於水上並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**91d** (0.072 g，51.95%)。MS (ES): *m/z* 193.08 $[M+H]^+$。

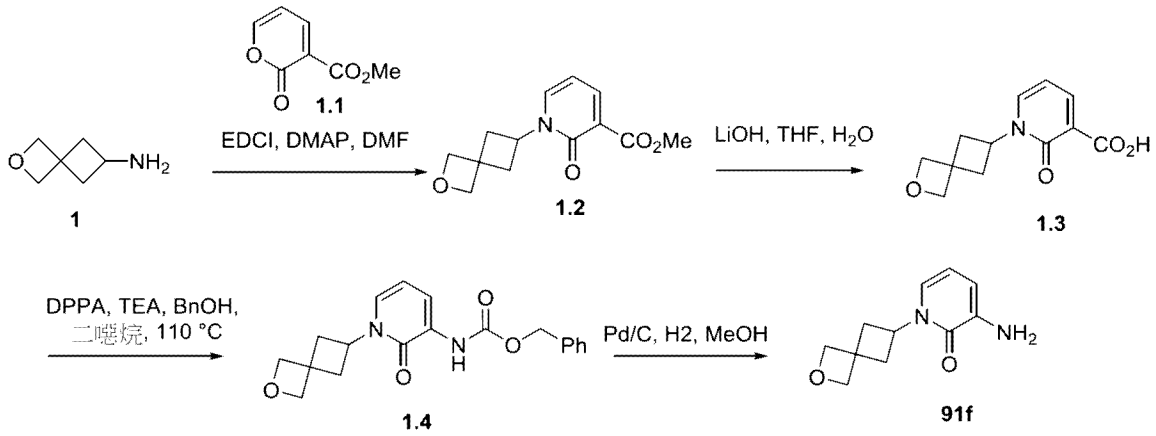
【0858】合成中間物**91e**



【0859】合成化合物**91e.** 向**1** (1.8g，18.18mmol，1.0eq)及**1.1** (3.7g，21.81mmol，1.2eq)於二甲基亞碸(30mL)中之溶液中添加碳酸鉀(5.0g，36.36mmol，2.0eq)且反應混合物在150℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**91e** (0.8g，23.04%)。

MS(ES): *m/z* 192.11 $[M+H]^+$。

【0860】 合成中間物**91f.**



【0861】 合成化合物**1.2.** 向**1** (4.0g，35.34mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(48mL)中之冷溶液中添加**1.1** (6.5g，42.40mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(7.1g，45.94mmol，1.3eq)、4-二甲基胺基吡啶(0.86g，7.06mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (2.2g，24.97%)。MS(ES): *m/z* 250.10 $[M+H]^+$。

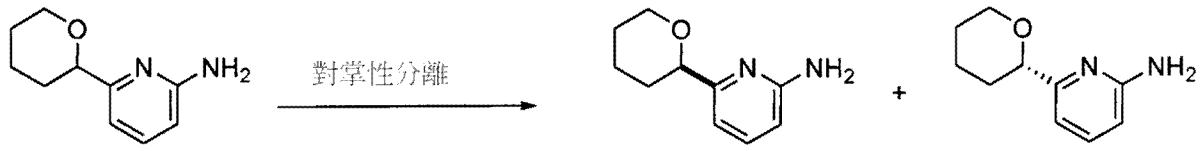
【0862】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (2.2g，8.83mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(36mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.883g，88.3mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (1.7g，81.88%)。MS(ES): *m/z*

236.09 $[M+H]^+$。

【0863】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (1.7g，7.22mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(40mL)中之溶液中添加三乙胺(1.2g，12.27mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(3.4g，9.38mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (1.0g，40.65%)。MS(ES): *m/z* 341.15 $[M+H]^+$。

【0864】 合成化合物**91f.**：向**1.4** (1.0g，2.93mmol，1.0eq)於甲醇(40ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.2g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**91f.** (0.350g，57.76%)。MS (ES): *m/z* 207.11 $[M+H]^+$。

【0865】 合成中間物**91h**及**91g**

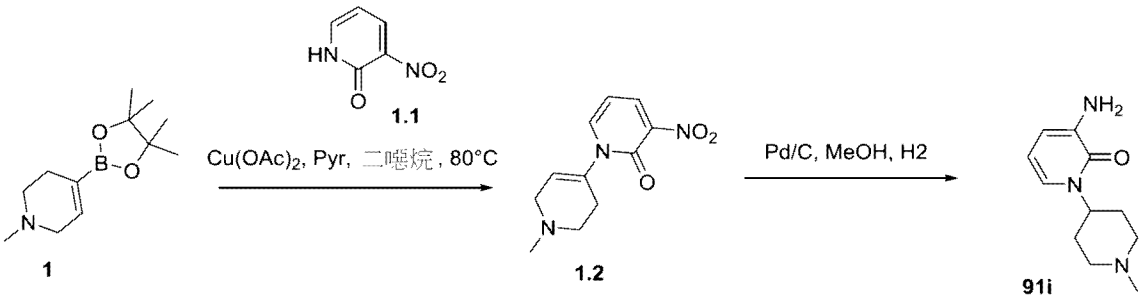


1 **91h** **91g**

【0866】 合成化合物**91h**及**91g.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)且以含0.3%二乙胺之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**1**之異構體(1g)，得到純**91h**溶離份-1及**91g**溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓蒸發，得到純**91h.** (0.3g)。MS(ES): *m/z* 179.2 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，對掌性HPLC純度：100%。FR-b在30℃下減壓蒸發，得到純**91g.** (0.35g)。MS(ES): *m/z* 179.2 $[M+H]^+$，LCMS純

度：98%，對掌性HPLC純度：100%。

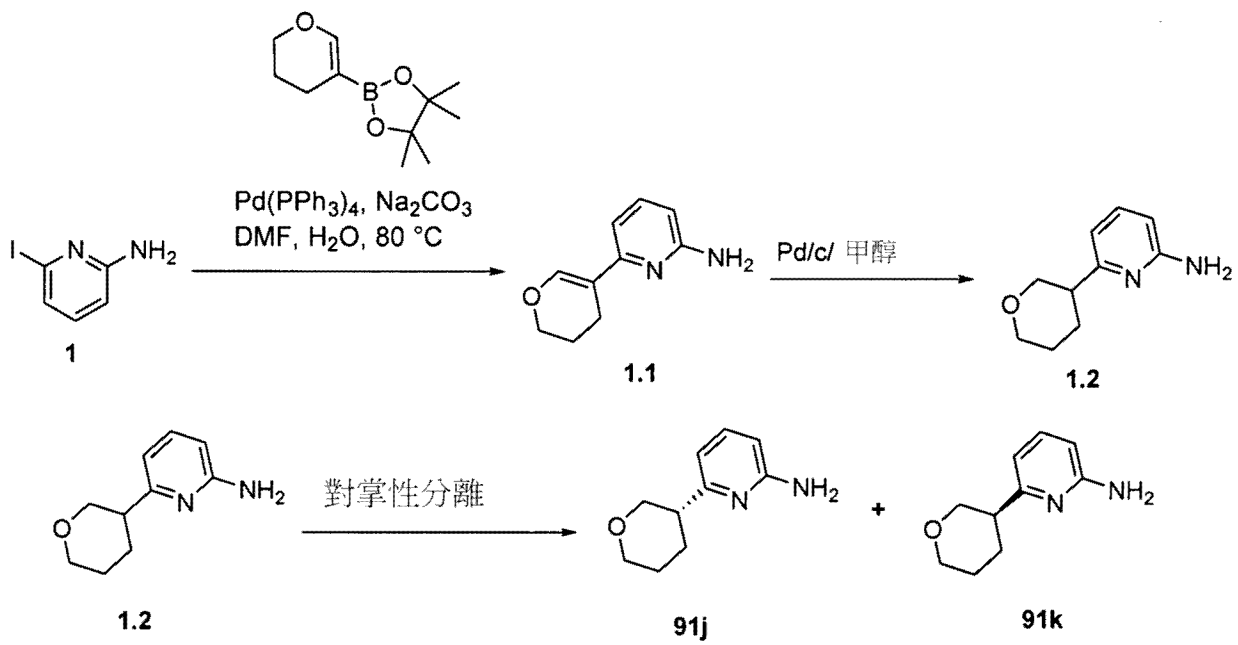
【0867】 合成中間物**91i.**



【0868】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1g，4.48mmol，1.0eq)於乙腈(6.3mL)及乙醇(1.3mL)中之溶液中添加**1.1** (0.63g，4.48mmol，1.0eq)、乙酸銅(0.81g，4.48mmol，1.0eq)、分子篩(0.20g)及三乙胺(0.90g，8.96mmol，2.0eq)並在氧氣下脫氣。在80℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用5%的甲醇於二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (0.400g，37.94%)。MS(ES): *m/z* 236.24 $[M+H]^+$。

【0869】 合成化合物**91i**. 向**1.2** (0.40g，1.70mmol，1.0eq)之溶液中添加鈀/木炭(0.10g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**91i** (0.142g，39.72%)。MS(ES): m/z 208.28 [M+H]+。

【0870】 合成中間物**91j**及**91k**



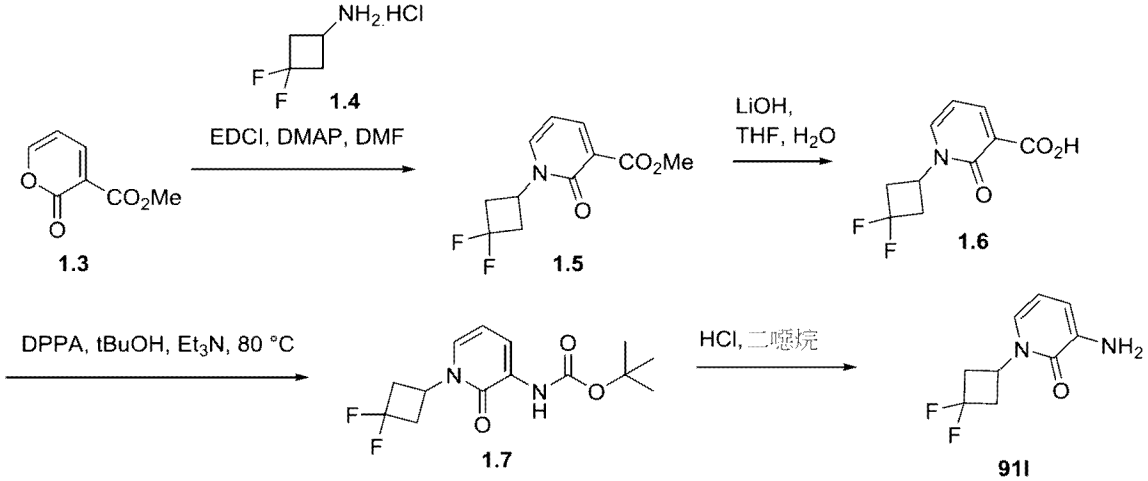
【0871】 合成化合物**1.1**：在室溫下，向**1** (2g，9.09mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(18mL)及水(1.6mL)中之溶液中添加碳酸鈉(4.2g，40.297mmol，4.5eq)及2-(3,4-二氫-2H-哌喃-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷(2.49g，11.81mmol，1.3eq)。用氬氣使反應混合物脫氣15分鐘。接著將肆(三苯基膦)鈀(0) (1.06g，0.909mmol，0.1eq)添加至反應混合物中並在80℃下攪拌7小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.1** (1.32g，82.40%)。MS(ES): *m/z* 177.23 $[M+H]^+$。

【0872】 合成化合物**1.2**：向**1.1** (1.3g，7.45mmol，1.0eq)於甲醇(15mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.511g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物5小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**1.2** (0.8g，52.13%)。MS (ES): *m/z* 179.2 $[M+H]^+$。

【0873】 合成化合物**91j**及**91k.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H

250×4.6 mm, 5μM)且以含0.360%二乙胺之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**1.2**之異構體(0.8g)，得到純**91j**溶離份-1及**91k**溶離份-2(FR-b)。FR-a在30℃下減壓蒸發，得到純**91j.** (0.36g)。MS(ES): *m/z* 179.2 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，對掌性HPLC純度：100%。FR-b在30℃下減壓蒸發，得到純**91k.** (0.36g)。MS(ES): *m/z* 179.2 $[M+H]^+$，LCMS純度：98%，對掌性HPLC純度：100%。

【0874】 合成中間物**91l**



【0875】 合成化合物**1.5.** 向**1.3** (2.0g，12.97mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(22mL)中之冷溶液中添加**1.4** (1.3g，12.97mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.6g，16.86mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.316g，2.59mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.5.** (1.8g，57.03%)。MS(ES): *m/z* 244.07 $[M+H]^+$。

【0876】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (1.8g，7.40mmol，1.0eq)於四氫呋

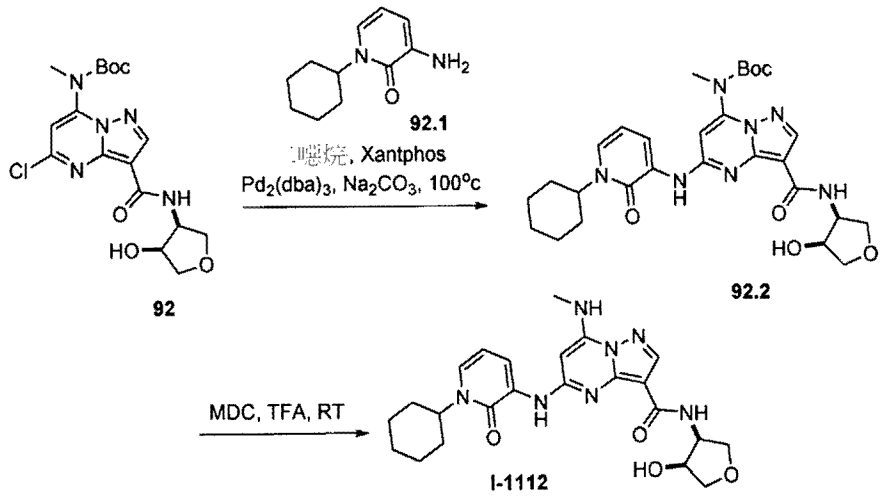
喃:水(20mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.7g，74.5mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.6.** (1.4g，82.54%)。MS(ES): *m/z* 230.06 $[M+H]^+$。

【0877】 合成化合物**1.7.** 在氮氣下，向**1.6** (1.4g，6.10mmol，1.0eq)於第三丁醇(14mL)中之溶液中添加三乙胺(1.0g，10.37mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(2.1g，7.93mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.7.** (1.1g，59.96%)。MS(ES): *m/z* 301.13 $[M+H]^+$。

【0878】 合成化合物**91l.** 向**1.7** (1.1g，3.66mmol，1eq)於二噁烷(10mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(15mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**91l.** (0.750g，99.55%)。MS(ES): *m/z* 201.08 $[M+HCl]^+$。

【0879】 **實例92：合成R^3係N-(4-羥基四氫呋喃-3-基)甲醯胺，R^6係氫且R^7係甲胺之化合物.**

【0880】 **合成5-((1-環己基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-(4-羥基四氫呋喃-3-基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1112).**



【0881】 合成化合物**92.** 化合物係根據**I-753**合成，得到**92.** (產率：83.30%)，MS (ES): *m/z* 412.13 $[M+H]^+$。

【0882】 合成化合物**92.1.** 化合物係根據**實例108 (I-305)**合成，得到**92.1.** (產率：96.92%)，MS (ES): *m/z* 193.26 $[M+H]^+$。

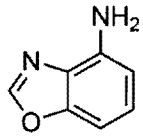
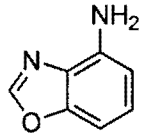
【0883】 合成化合物**92.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**92.2.** (0.140g，產率：67.72%)，MS (ES): 568.28 $[M+H]^+$。

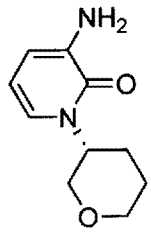
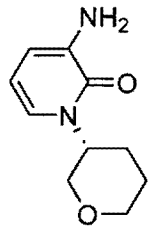
【0884】 合成化合物**I-1112.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1112** (0.025g，75.88%)，MS (ES): *m/z* 468.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.61%，HPLC純度：99.38%，對掌性HPLC：49.50%，50.49%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.79 (bs, 1H), 8.43-8.41 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.85-7.82 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.41-7.40 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.58 (bs, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.08 (bs, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.73-3.70 (d, *J*=9.6Hz, 2H), 3.47-3.43 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.76 (bs, 1H),1.55 (bs, 1H), 1.34 (bs, 3H), 1.12 (bs, 3H)。

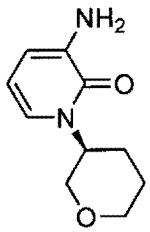
【0885】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表20**中。**表20**中之化合物係藉由與關於製備**I-1112**所描述之方法實質上類似之

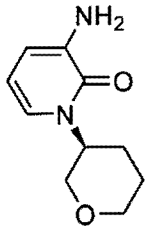
方法製備，其中**I-305**經如表**20**中所指示之試劑替代。

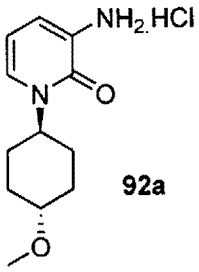
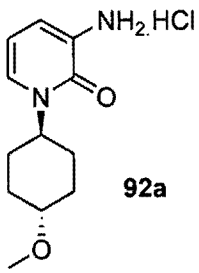
【0886】 表**20**

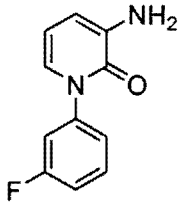
化合物編號	試劑	對掌性分離條件及 表徵資料
I-755		MS (ES): *m/z* 410.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.65%，HPLC純度：98.05%，對掌性HPLC：49.93%，49.49%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.65 (bs, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.36-8.34 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.46-5.45 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.19 (bs, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.92-3.89 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 3.73-3.70 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.95 (bs, 1H)。
I-833 I-834		將I-755分離成異構體：CHIRALPAK IB (250mm*4.6mm, 5μM)及0.1% DEA_HEX_IPA-CAN (70-30)，4 mL/min。 FR-a：MS (ES): *m/z* 410.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.54%，HPLC純度：99.27%，對掌性HPLC：99.90^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.65 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.36-8.34 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.45(s, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.93-3.91 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.73-3.71 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 3.45-3.42 (t, *J*=8Hz, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 410.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.68%，HPLC純度：99.25%，對掌性HPLC：

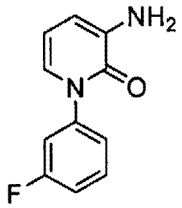
		98.28% ，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.65 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.45(s, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.93-3.91 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.73-3.71 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 3.45-3.42 (t, *J*=8Hz, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H)。
I-754		MS (ES): *m/z* 470.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.93%，對掌性HPLC：50.22%，49.32% ，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.85 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.48-7.47 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.59-5.58 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.89 (bs, 1H), 5.58-4.56 (m, 1H), 4.22-4.21 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.96 (bs, 1H), 3.84 (bs, 2H), 3.74-3.71 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 3.59-3.54 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.48-3.44 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.97 (bs, 1H), 1.25 (bs, 1H), 0.87 (bs, 1H)。
I-786 I-787		將I-754分離成異構體：CHIRALPAK IB (250mm*4.6mm, 5μM)及0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)，4 mL/min。 FR-a：MS (ES): *m/z* 470.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.28%，HPLC純度：99.23%，對掌性HPLC：99.08% ，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.45-8.43 (d,

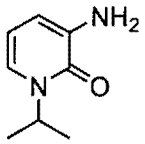
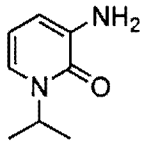
		J=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.36-6.34 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.58-5.57 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.90-4.88 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.20-4.19 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.73-3.71(d, *J*=8Hz, 1H), 3.57-3.55(d, *J*=8Hz, 1H), 3.52-3.35 (m, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.77-1.73 (t, *J*=15.4Hz, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 470.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.56%，對掌性HPLC：99.00%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.36-6.34 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.90-4.88 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 4.58-4.55 (t, *J*=13.6Hz, 1H), 4.20-4.19 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.85-3.82 (d, *J*=8Hz, 2H), 3.73-3.71 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.57-3.55(d, *J*=8Hz, 1H), 3.52-3.35 (m, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.77-1.73 (t, *J*=15.4Hz, 2H)。
I-753		MS (ES): *m/z* 470.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.19%，對掌性HPLC：46.01%，46.24%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.48-7.47 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-

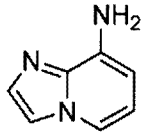
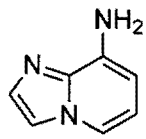
		6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.58 (bs, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.21 (bs, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.86-3.84 (d, *J*=10.8Hz, 2H), 3.74-3.72 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.97 (bs, 1H), 1.81 (bs, 2H), 1.27 (bs, 3H)。
I-784 I-785		在移除BOC之前，將對應於92.2至I-753途徑中之中間物分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM)及0.3%二乙胺，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 470.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.19%，對掌性HPLC：97.53%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.46-8.44 (s, *J*=6.4Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.58 (bs, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.86-3.84 (d, *J*=10.8Hz, 2H), 3.74-3.72 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 3.59-3.53 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.97 (bs, 1H), 1.78 (bs, 2H), 1.24 (bs, 1H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 470.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.96%，對掌性HPLC：98.32%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.45-8.43 (s, *J*=6.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, *J*=8.8Hz,

		1H), 7.47-7.46 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.85-3.82 (d, *J*=10.4Hz, 2H), 3.72-3.70 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 3.57-3.52 (t, *J*=10.4Hz, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 0.89-0.85 (m, 2H)。
I-746	 **92a**	MS(ES): *m/z* 498.67 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：97.99%，對掌性HPLC純度：49.25%，50.72%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.40-7.38 (d, *J*=6Hz,1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H) 6.26 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.58-5.57 (d, *J*=4Hz, 1H) , 4.48-5.79 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.21-4.20 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.74-3.71 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.48-3.44 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17-2.14 (d, *J*=10Hz, 2H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.34-1.30 (m, 2H)。
I-831 I-832	 **92a**	將I-746分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，含0.1% DEA之IPA:MEOH (50:50)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 498.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.55%，對掌性HPLC純度：99.87%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80 (s, 1H), 8.44-8.42 (d,

		J=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.40-7.38 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.59 (bs, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.21 (bs, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.78-3.76 (d, *J*=6Hz, 1H), 3.48-3.44 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.17-2.14 (d, *J*=10.4Hz, 2H), 1.34-1.30 (m, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.05-1.04 (d, *J*=6Hz, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 498.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.12%，對掌性HPLC純度：99.31%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.40-7.38 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.21 (bs, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.73-3.71 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 3.48-3.44 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.17-2.14 (d, *J*=11.2Hz, 3H), 1.34-1.30 (m, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.05-1.04 (d, *J*=6Hz, 3H)。
I-1407		MS (ES): 480.47 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.67%，對掌性HPLC：49.03%，50.96%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.56-8.55 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.88-7.86 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=10Hz, 1H), 7.35 (bs,

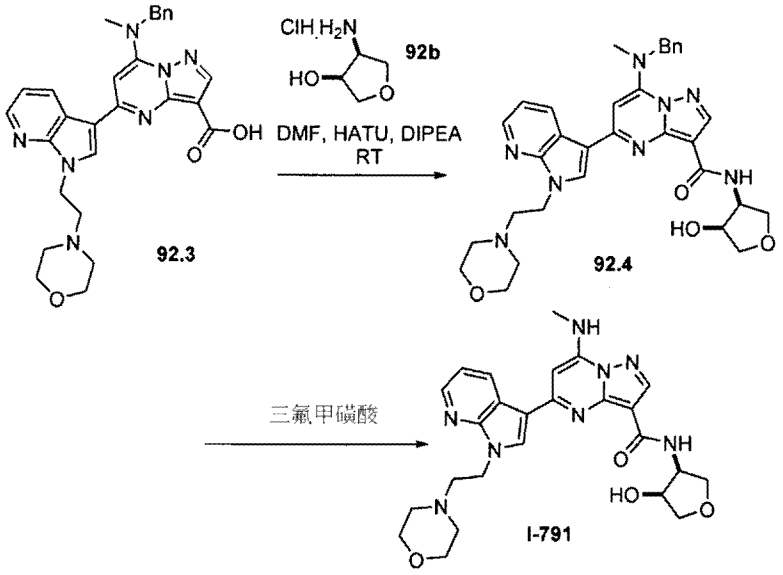
		3H), 6.45-6.41 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.65-5.64 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.23 (bs, 1H), 3.76-3.74 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 3.52-3.48 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.51 (s, 1H)。
I-1304 I-1303		在移除BOC之前，將對應於92.2至I-1407途徑中之中間物分離成異構體：CHIRALCEL OJ-H (250mm*4.6mm, 5μ) 及 0.1% DEA MEOH (50:50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 480.67 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：99.43%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.55-8.54 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.61-7.58 (t, *J*=6.8Hz, 1H),7.49-7.75 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.36-7.34 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 644-6.40 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.64-5.63 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.59-4.58 (d, *J*=5.6, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.02-3.95 (m, 3H), 3.75-3.73 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.51-3.47 (t, *J*= 8.4, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 480.67 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：99.67%，對掌性HPLC：97.82%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.55-8.54 (m, *J*=6Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.61-7.58 (t, *J*=6.8Hz, 1H),7.49-7.75 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.36-7.34 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 644-6.40 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.64-5.63 (d, *J*=4Hz,

		1H), 4.59-4.58 (d, *J*=5.6, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.02-3.95 (m, 3H), 3.75-3.73 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.51-3.47 (t, *J*= 8.4, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H)。
I-1406		MS (ES): 428.57 $[M+H]^+$ LCMS 純度：98.49%，HPLC 純度：99.02%，對掌性 HPLC 純度：48.92%，49.96%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.43-7.41 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.39-6.35 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.58 (bs, 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.21 (bs, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.74-3.72 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 3.49-3.45 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.36-1.35 (d, *J*=6.8Hz, 6H)。
I-1301 I-1302		在移除BOC之前，將對應於92.2至I-1406途徑中之中間物分離成異構體：CHIRALCEL OJ-H (250mm*4.6mm, 5μ) 及 0.1% DEA MEOH (70:30)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 428.52 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：95.27%，對掌性 HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.45-8.43 (s, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.86-7.84 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.39-6.37 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.59-5.58 (d, *J*=8Hz, 1H), 5.20-5.18 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.60-4.59 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 4.22-4.21 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.74-

		3.72 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.49-3.47 (t, *J*=8Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, J=4Hz, 3H), 1.36-1.17 (m, 6H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 428.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.27%，對掌性HPLC：95.21%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.44-8.42 (s, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.86-7.84 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.39-6.37 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.59-5.58 (d, *J*=8Hz, 1H), 5.20-5.18 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.60-4.59 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 4.22-4.21 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.74-3.72 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.49-3.47 (t, *J*=8Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, J=4Hz, 3H), 1.36-1.17 (m, 6H)。
I-1313		MS (ES): 409.52 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：98.34%，對掌性HPLC：50.36%，49.64%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.92-6.88 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.58-5.57 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.23 (bs, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.76-3.74 (d, *J*=7.4Hz, 1H), 3.51-3.46 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.4Hz, 3H)。
I-1261 I-1262		在移除BOC之前，將對應於92.2至I-1313途徑中之中間物分離成異構體：CHIRALPAK OX-H 250mm*4.6mm, 5μ) 及 0.1%

		DEA_HEX_IPA_MEOH (50-50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 409.72 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.45%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.44 (s, 1H), 8.25-8.22 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 8.21-8.20 (t, *J*=3.2Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 6.90-6.88 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.58-5.57 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.60-4.59 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.97-3.95 (t, *J*=8.2Hz, 1H), 3.76-3.74 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 3.50-3.48 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.18-3.16 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.6Hz, 3H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 409.72 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：95.39%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.46 (s, 1H), 8.25-8.22 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 8.21-8.20 (t, *J*=3.2Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 6.90-6.88 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.58-5.57 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.60-4.59 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.97-3.95 (t, *J*=8.2Hz, 1H), 3.76-3.74 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 3.50-3.48 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.18-3.16 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.6Hz, 3H)。

【0887】 合成N-(4-羥基四氫呋喃-3-基)-7-(甲基胺基)-5-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-791).



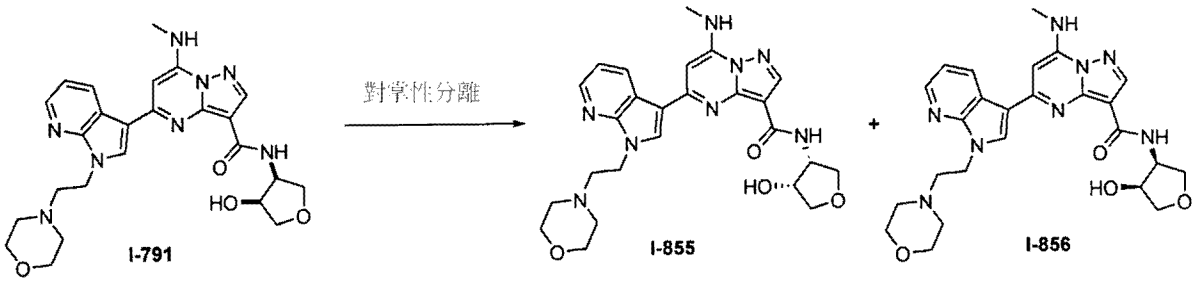
【0888】 合成化合物**92.3.** 化合物係根據**I-582**合成，得到**92.3** (產率：94.47%)。MS (ES): *m/z* 512.44 $[M+H]^+$。

【0889】 合成化合物**92.4.** 化合物係使用A之通用程序，使用**92b**合成，得到**92.4** (0.150 g，64.30%)。MS (ES): *m/z* 597.29 $[M+H]^+$。

【0890】 合成化合物**I-791.** 將**92.4** (0.150g，0.251mmol，1.0eq)於1.0ml二氯甲烷中之混合物冷卻至0℃並將三氟甲磺酸(1mL)添加至其中且在相同溫度下攪拌混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-791** (0.100g，78.53%)，MS (ES): *m/z* 507.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.61%，對掌性HPLC：49.87%及50.13%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92-8.90 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.39-8.37 (t, *J*=4Hz, 2H), 8.28-8.27 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.72-5.71 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 3H), 4.32-4.31 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 5H), 3.13-3.11 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.84-2.80 (t, *J*=8Hz, 2H),

2.51 (m, 4H)。

【0891】 合成**N-((3R,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-7-(甲基胺基)-5-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-855)**及**N-((3S,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-7-(甲基胺基)-5-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-856).**

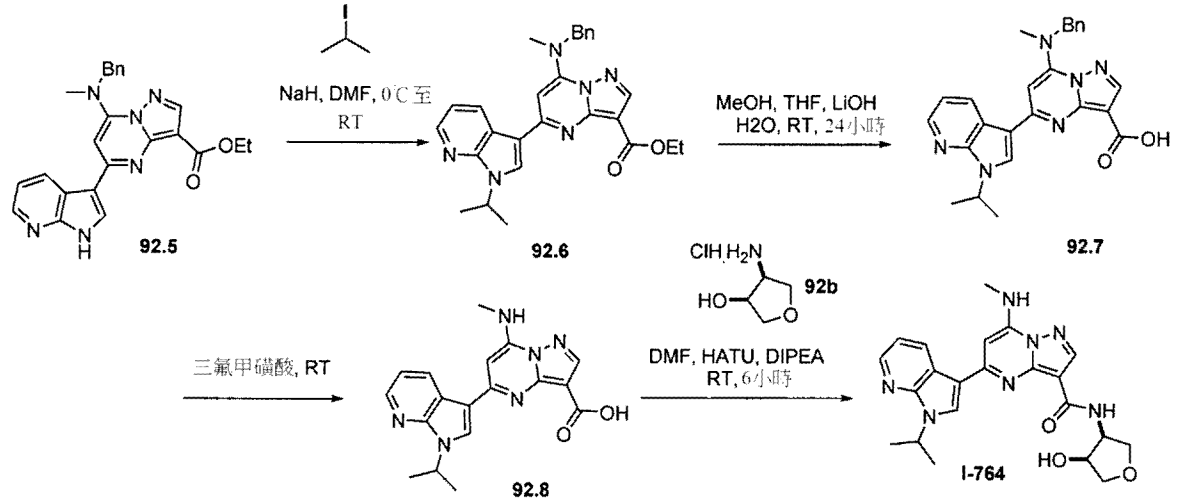


【0892】 合成化合物**I-855**及**I-856.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)，以0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)分離**I-791**之異構體(0.125g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及純溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到0.025g。MS(ES): *m/z* 507.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.45%，對掌性HPLC純度：99.11%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92-8.90 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52-8.49 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.41-8.35 (m, 2H), 8.29-8.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.73-5.72 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 4.57-4.43 (m, 3H), 4.33 (s, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.13-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.84-2.81 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 1.24 (bs, 1H), 1.12-1.08 (m, 1H)。

【0893】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到0.025g。MS(ES): *m/z* 507.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.83%，對掌性HPLC純度：99.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92-8.90 (d,

J=7.6Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.39-8.35 (m, 2H), 8.29-8.27 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.73-5.72 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 4.59-4.49 (m, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.13-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.84-2.81 (t, *J*= 6.4Hz, 2H), 1.25 (bs, 1H), 1.12-1.08 (m, 1H)。

【0894】 合成**N-(4-**羥基四氫呋喃**-3-**基**)-5-(1-**異丙基**-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-764).**



【0895】 合成化合物**92.5.** 化合物係根據實驗方案**實例78 (I-960)**合成，得到**92.5.** (產率：83.64%)，MS (ES): *m/z* 427.18 $[M+H]^+$。

【0896】 合成化合物**92.6.** 向**92.5** (0.2g，0.93mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(2mL)中之溶液中添加2-碘丙烷(0.173g，1.02mmol，1.1eq)。在0℃下添加氫化鈉(0.044g，1.86mmol，2eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，用水稀釋反應混合物，用乙醚萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到固體。其藉由蒸餾進一步純化，得到純**92.6.** (0.182g，產率：82.83%)。MS (ES): *m/z* 469.23 $[M+H]^+$。

【0897】 合成化合物**92.7.** 向**92.6** (0.182g，0.38mmol，1.0eq)於甲

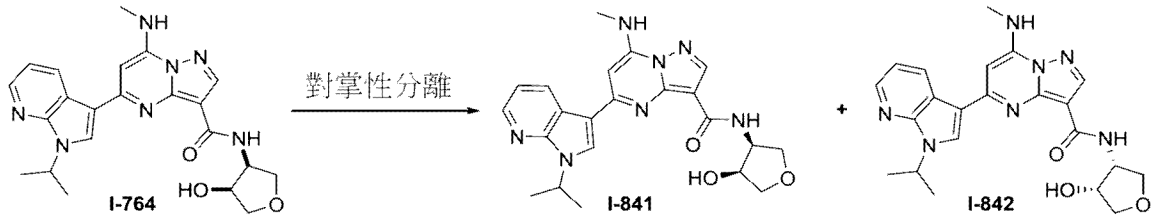
醇:四氫呋喃:水(6mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.091g，3.8mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**92.7** (0.150g，87.67%)。MS(ES): *m/z* 441.20 $[M+H]^+$。

【0898】 合成化合物**92.8.** 將**92.7** (0.150g，0.34mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)中之溶液冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(1mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**92.8.** (0.120g，96.39%)。MS(ES): *m/z* 351.15 $[M+H]^+$。

【0899】 合成化合物**I-764.** 化合物係使用通用程序A，使用**92b**合成，得到**I-764** (0.110g，73.75%)，MS (ES): *m/z* 436.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：49.22%，49.75%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.91-8.89 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.49-8.47 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25-8.24 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.69-5.68 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 5.22-5.18 (m, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.59-3.55 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.58-1.56 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 1H)。

【0900】 合成**N-((3S,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-5-(1-異丙基-1H-吡**

咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-841)及N-((3R,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基)-5-(1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-842).



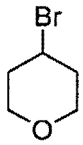
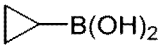
【0901】合成化合物**I-841**及**I-842.** 使用管柱CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM)及0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)分離**I-764**之異構體(0.125g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到0.025g。MS(ES): *m/z* 436.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：99.29%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93-8.91 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.39-8.37 (m, 2H), 8.26-8.25 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.71-5.69 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.77-3.74 (dd, *J*=2.0 & 7.6Hz, 1H), 3.60-3.56 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 3.15-3.13 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.59-1.57 (m, 6H)。

【0902】FR-b在30℃下減壓濃縮，得到0.026g。MS(ES): *m/z* 436.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.52%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93-8.91 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50-8.48 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.39-8.37 (m, 2H), 8.27-8.26 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.71-5.70 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.658-4.53 (m, 1H), 4.33 (s,

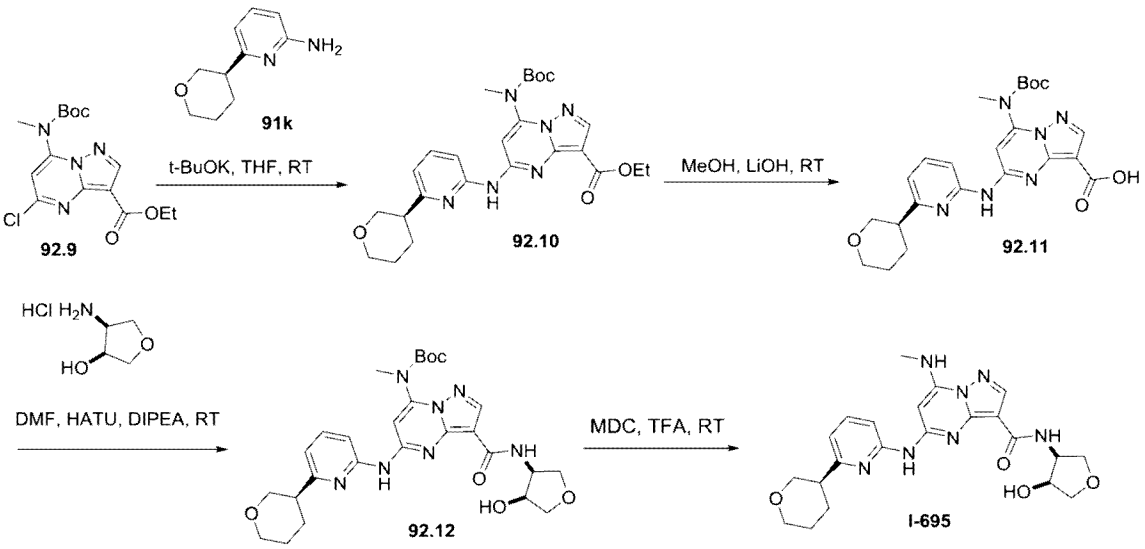
1H), 4.06-3.99 (m, 2H), 3.77-3.74 (dd, *J*=2.0 & 7.6Hz, 1H), 3.60-3.56 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 3.15-3.13 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.60-1.57 (m, 6H)。

【0903】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下表**20.1**中。表**20.1**中之化合物係藉由與關於製備**I-764**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中2-碘丙烷經如表**20.1**中所指示之試劑替代。

【0904】 表**20.1**

化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-1408		MS(ES): *m/z* 478.32 $[M+H]^+$ LCMS 純度：95.11%，HPLC純度：95.17%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.31 (bs, 1H), 4.09-3.99 (m, 4H), 3.77-3.75 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.65-3.56 (m, 3H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.98 (bs, 2H), 1.24 (bs, 2H)。
I-1356		試劑偶合條件：$Cu(OAc)_2$、2,2'-聯吡啶、Na_2CO_3、DCE，80℃。 MS (ES): *m/z* 434.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.27%，HPLC純度：98.72%，對掌性HPLC：47.02%，51.79%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 8.89-8.85 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43-8.37 (m, 3H), 8.25-8.24 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.67-5.66 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.05-4.39 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.58-3.54 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 1.33-1.14 (m, 6H)。

【0905】 **合成N-(4-羥基四氫呋喃-3-基)-7-(甲基胺基)-5-((6-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)吡啶-2-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-695).**



【0906】 合成化合物**92.9.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**92.9.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【0907】 合成化合物**91k.** 化合物係如關於中間物**91k**之合成所描繪合成。**MS** (ES): *m/z* 179.1 $[M+H]^+$。

【0908】 合成化合物**92.10.** 在0℃下，向**92.9** (0.250g，0.70mmol，1.0eq)及**91k** (0.124g，0.70mmol，1.0eq)於四氫呋喃(5mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(1M之四氫呋喃溶液) (1.4mL，1.4mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**92.10** (0.206g，58.87%)。MS (ES): *m/z* 497.25 $[M+H]^+$。

【0909】 合成化合物**92.11.** 向**92.10** (0.206g，0.41mmol，1.0eq)於甲醇:水(5mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.098g，4.1mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃

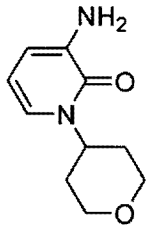
縮，得到**92.11** (0.162g，83.35%)。MS(ES): *m/z* 469.22 $[M+H]^+$。

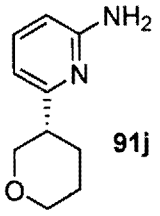
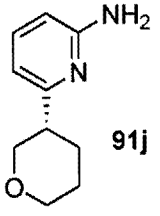
【0910】 合成化合物**92.12.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**92.12** (0.110g，57.46%)，MS (ES): 554.27 $[M+H]^+$。

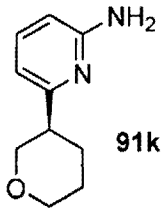
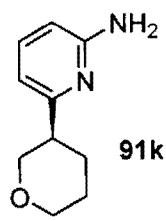
【0911】 合成化合物**I-695.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-695** (0.085g，94.33%)，MS (ES): *m/z* 454.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.33%，HPLC純度：97.44%，對掌性HPLC：49.04%，49.43%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.71-7.67 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.96-6.95 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.40 (bs, 1H), 5.53-5.52 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.23-4.22 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.73-3.71 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.4Hz, 4H), 2.01 (bs, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.68 (bs, 3H)。

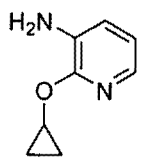
【0912】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表21**中。**表21**中之化合物係藉由與關於製備**I-695**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**91k**經如**表21**中所指示之試劑替代。

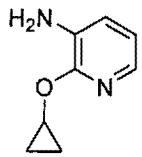
【0913】 **表21**

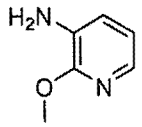
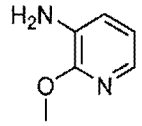
化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-674		MS (ES): *m/z* 470.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.65%，對掌性HPLC：(48.09%，48.19%) ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.82 (s, 1H), 8.46-8.44 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.47-6.45 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.38-6.35 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.59-5.58 (d, *J*=4.4Hz, 1H),

		5.08-5.02 (m, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.21 (bs, 1H), 4.02-3.94 (m, 4H), 3.74-3.72 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.55-3.44 (m, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H)。
I-634	 **91j**	MS(ES): *m/z* 454.22 $[M+H]^+$ LCMS純度：97.90%，HPLC純度：98.13%，對掌性HPLC純度：48.0%，47.9%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.78 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03-7.99 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 3H), 7.70-7.66 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.95-6.94 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.55-5.51 (d, *J*=16Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.22-4.21 (d, *J*=3.6Hz, 2H), 4.00-3.88 (m, 3H), 3.72-3.70 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 4H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.66 (bs, 2H)。
I-691 I-692	 **91j**	將I-634分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇及異丙醇-乙腈(50-50)，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 454.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.15%，HPLC純度：99.04%，對掌性HPLC純度：93.04%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.80 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02-7.89 (m, 3H), 7.70-7.66 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.52-4.49 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.00-3.88 (m, 4H), 3.72-3.70 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.94-2.78 (m, 5H), 2.00 (bs, 1H), 1.89-

		1.86(m, 1H), 1.66 (bs, 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 454.22 $[M+H]^+$，LCMS純度100%，HPLC純度：99.72%，對掌性HPLC純度：98.47% ， ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02-7.89 (m, *J*=4.8Hz, 3H), 7.70-7.66 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.56-4.50 (m, *J*=5.2Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.00-3.88 (m, 4H), 3.72-3.70 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 5H), 2.00 (bs, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.66 (bs, 2H)。
I-695	 **91k**	MS (ES): *m/z* 454.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.33%，HPLC純度：97.44%，對掌性HPLC：49.04%，49.43% ， ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.71-7.67 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.96-6.95 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.40 (bs, 1H), 5.53-5.52 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.23-4.22 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.73-3.71 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.4Hz, 4H), 2.01 (bs, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.68 (bs, 3H)。
I-774 I-775	 **91k**	將 I-695 分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM)及0.1% DEA_MEOH (50-50). FR-a ： MS(ES): *m/z* 454.50 $[M+H]^+$ ， LCMS 純度：98.4%，HPLC純度：95%，對掌性HPLC純

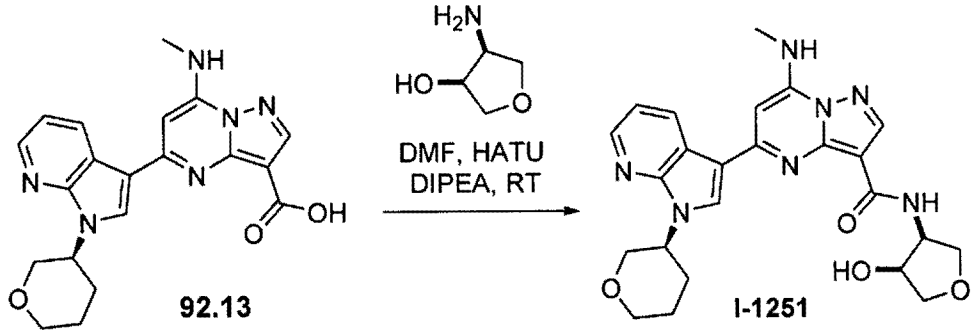
		度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.93 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71-7.67 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.95-6.94 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.00-3.89 (m, 4H), 3.74-3.71 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 3.55-3.47 (m, 3H), 2.97-2.96 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.90 (bs, 1H), 2.02 (bs, 1H), 1.92 (bs, 2H), 1.68 (bs, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 454.55 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.12%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.93 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71-7.67 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.95-6.94 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.00-3.89 (m, 4H), 3.74-3.71 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 3.55-3.47 (m, 3H), 2.97-2.96 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.90 (bs, 1H), 2.02 (bs, 1H), 1.92 (bs, 2H), 1.68 (bs, 2H)。
I-520		MS (ES): *m/z* 426.38 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.62%，HPLC純度：95.43%，對掌性HPLC純度：50.31%，48.40%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.62-8.60 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.86-7.81(m, 2H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.55-4.52 (t, *J*=4.0 Hz, 1H), 4.37-4.35 (t, *J*=4.0Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.72-3.70 (d, *J*=8.0Hz,

		1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.82-0.80 (m, 2H)。
I-546 I-547		將 I-520 分離成異構體：CHIRALPAK AD-H (250mm*4.6mm, 5μM)及含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 426.50 $[M+H]^+$，LCMS 純度：96.73%，HPLC純度：95.18%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ):): 8.60-8.59 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.44-5.43 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 4.54-4.50 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.36-4.34 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 4.17-4.16 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 1H), 2.92-2.91(d, *J*=4.0Hz, 3H), 1.23 (bs, 2H) 0.85-0.79 (m, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 426.40 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.94%，HPLC純度：98.39%，對掌性HPLC純度：98.37%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.60-8.58 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.54-4.50 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 1H), 2.92-2.91(d, *J*=4.0Hz, 3H), 1.34-1.23(m, 2H), 0.85-0.79 (m, 3H)。

I-519		MS (ES): *m/z* 400.24 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.74%，對掌性HPLC純度：49.59%，49.29%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.79 (s, 1H), 8.61-8.59 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.45-5.44 (d, *J*=4.0Hz,1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.18-4.17 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 4.00-3.98 (d, *J*=8.0Hz, 3H), 3.92-3.88 (t, *J*=4.0Hz, 1H) 3.72-3.69 (d, *J*=12Hz, 1H), 3.40-3.38 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.0Hz, 3H)。
I-614 I-615		將I-519分離成異構體：CHIRALPAK IC (250mm*4.6mm, 5μM)及含0.1%二乙胺之IPA:乙腈(50:50)，4 mL/min FR-a：MS(ES): *m/z* 400.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80 (s, 1H), 8.60-8.58 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.45-5.44 (d, *J*=4.0Hz,1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.17-4.16 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97(s, 1H), 3.91-3.87 (t, *J*=8.0Hz, 1H) 3.71-3.68 (d, *J*=12Hz, 1H), 3.39-3.37 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 400.17 $[M+H]^+$, LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：

		100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80 (s, 1H), 8.60-8.58 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.45-5.44 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.17-4.16 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 1H), 3.91-3.87 (t, *J*=8.0Hz, 1H) 3.71-3.68 (d, *J*=12Hz, 1H), 3.39-3.37 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H)。

【0914】 合成**N-(4-羥基四氫呋喃-3-基)-7-(甲基胺基)-5-(1-((S)-四氫-2H-哌喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1251).**

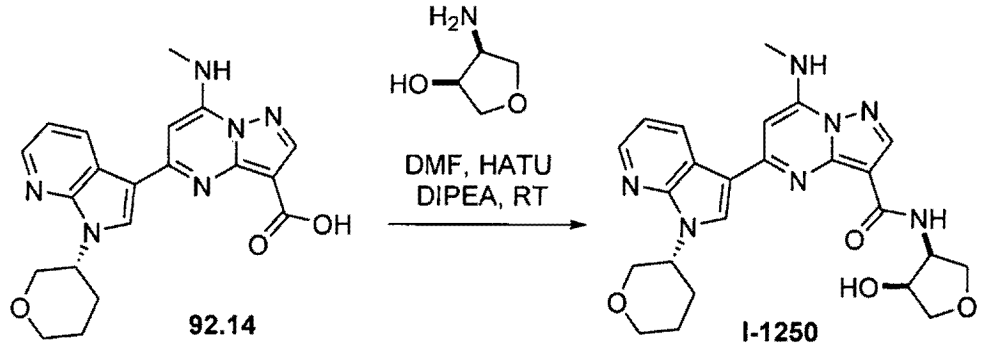


【0915】 合成化合物**92.13.** 化合物係根據**I-1258**合成，得到**92.13.** (產率：93.76%)，MS (ES): 393.16 $[M+H]^+$。

【0916】 合成化合物**I-1251.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**I-1251** (0.110g，60.26%)，MS (ES): *m/z* 478.76 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.75%，對掌性HPLC：50.02%，47.59%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.94-8.92 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.49-8.45 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 4.96 (bs, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.05-3.97 (m, 3H), 3.76-3.70 (m, 2H),

3.59-3.51 (m, 2H), 3.14-3.13 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.21 (bs, 2H), 1.86 (bs, 2H)。

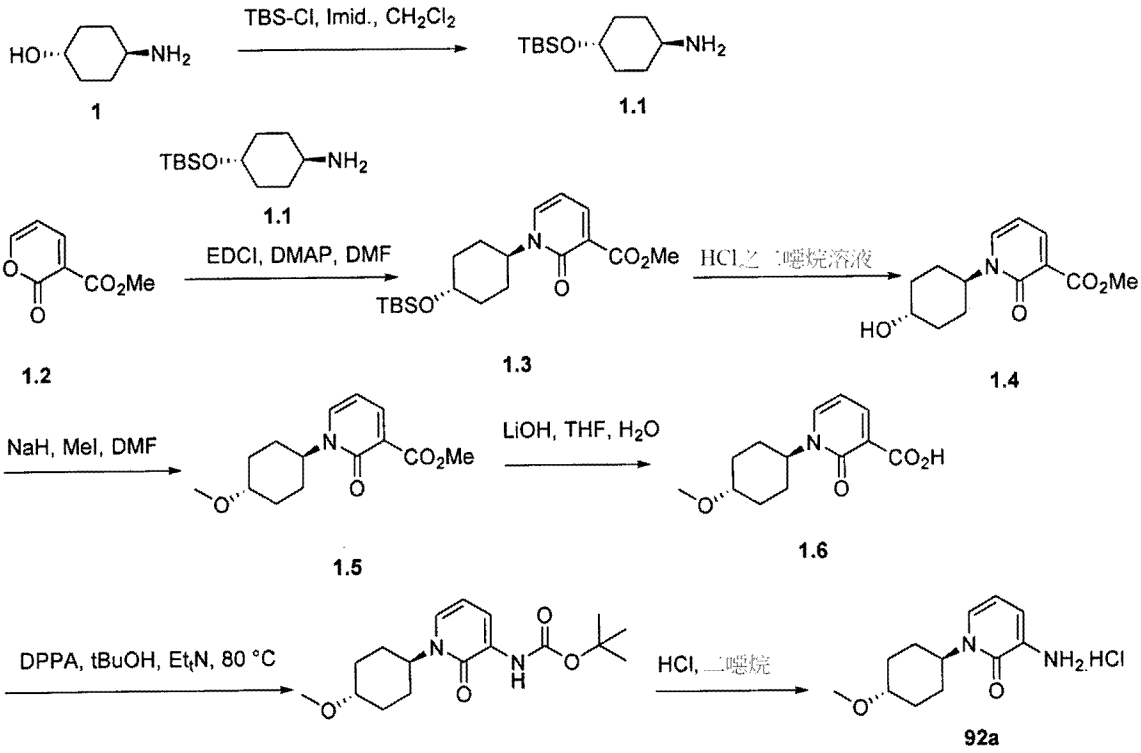
【0917】 合成**N-(4-羥基四氫呋喃-3-基)-7-(甲基胺基)-5-(1-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1250).**



【0918】 合成化合物**92.14.** 化合物係根據**I-1258**合成，得到**92.14.** (產率：91.76%)，MS (ES): 393.16 $[M+H]^+$。

【0919】 合成化合物**I-1250.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**I-1250** (0.120g，65.74%)，MS (ES): *m/z* 478.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.24%，對掌性HPLC：49.29%，49.83%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.93-8.91 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.46-8.44 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 8.38 (bs, 2H), 8.27 (bs, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.70-5.67 (m, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.31 (bs, 1H), 4.04-3.98 (m, 4H), 3.75-3.73 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.38 (bs, 1H), 1.85 (bs, 2H), 1.24 (bs, 1H)。

【0920】 合成中間物**92a.**



【0921】 合成化合物**1.1**：向**1** (2.0g，1.31 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液中添加咪唑(1.5g，6.55 mmol，5.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。再添加第三丁基二甲基矽烷基氯化物(0.985g，1396 mmol，1.5eq)並在室溫下攪拌反應混合物15小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到產物**1.1** (1.2g，39.65%)。MS(ES): *m/z* 230.44 $[M+H]^+$。

【0922】 合成化合物**1.3.**：向**1.2** (1.3g，8.4 mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.93g，8.4 mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺鹽酸鹽(2g，10.92 mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.25g，2.1mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉

由管柱層析法進一步純化且該化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.3** (0.9g，29.18%)。MS(ES): *m/z* 366.55 $[M+H]^+$。

【0923】 合成化合物**1.4**：向**1.3** (0.9g，2.46mmol，1eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**1.4** (0.6g，96.98%)。MS(ES): *m/z* 252.28 $[M+H]^+$。

【0924】 合成化合物**1.5**：向**1.4** (0.6g，2.3mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.19g，4.6mmol，2.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並添加碘甲烷(0.480g，3.45mmol，1.50eq)。在室溫下攪拌反應混合物6小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.5** (0.4g，63.14%)。MS(ES): *m/z* 266.31 $[M+H]^+$。

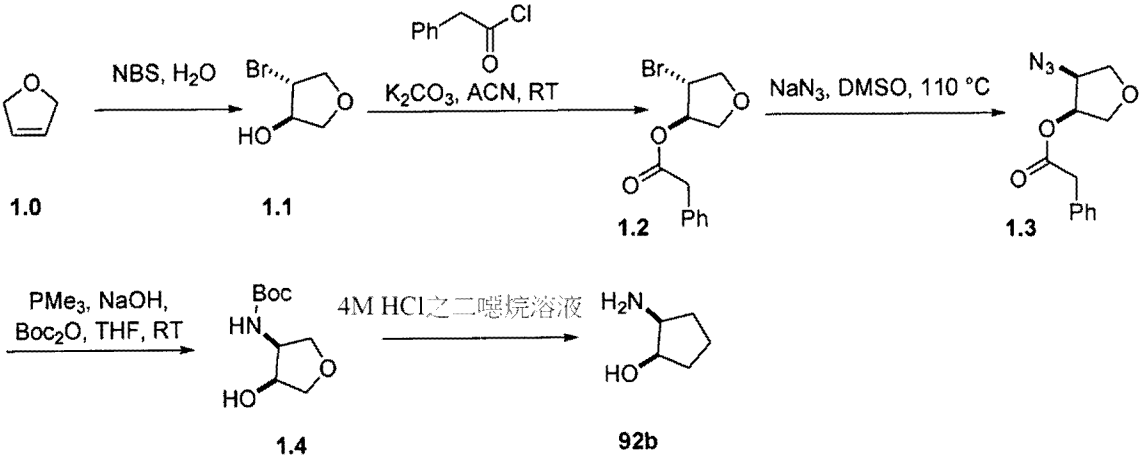
【0925】 合成化合物**1.6**：向**1.5** (0.85g，3.2mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.3g，32.2 mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.6** (0.67g，83.22%)。MS(ES): *m/z* 253.3 $[M+H]^+$。

【0926】 合成化合物**1.7**：在氮氣下，向**1.7** (0.670g，2.66mmol，

1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.45g，4.53mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.95g，3.45mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.7** (0.5g，58.16%)。MS(ES): *m/z* 322.41 $[M+H]^+$。

【0927】 合成化合物**92a**：向**1.7** (0.5g，1.5mmol，1eq)於1,4-二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**92a** (0.34g，92.21%)。MS(ES): *m/z* 259.75 $[M+H]^+$。

【0928】 合成中間物**92b.**



【0929】 合成化合物**1.1.** 在0℃下，向N-溴代琥珀醯亞胺(12.69g，71.34mmol，1.0eq)於水中之經攪拌溶液中在0℃下逐滴添加2,5-二氫呋喃(5.0g，71.34mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物5小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在4.0%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.1** (2.50g，20.99%)。MS(ES): *m/z* 168.00 $[M+H]^+$。

【0930】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (2.50g，14.97mmol，1.0eq)於乙腈(33.00mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.10g，22.45mmol，1.5eq)並攪拌20分鐘，隨後添加2-苯基乙醯氯(2.31g，14.97mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (2.20g，51.54%)，MS(ES): *m/z* 286.14 $[M+H]^+$。

【0931】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (2.20g，7.72mmol，1.0eq)於二甲基亞碸(31.0mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(2.50g，38.60mmol，5.0eq)。在110℃下攪拌反應12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在14%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3** (1.1g，57.66%)，MS(ES): *m/z* 248.25 $[M+H]^+$。

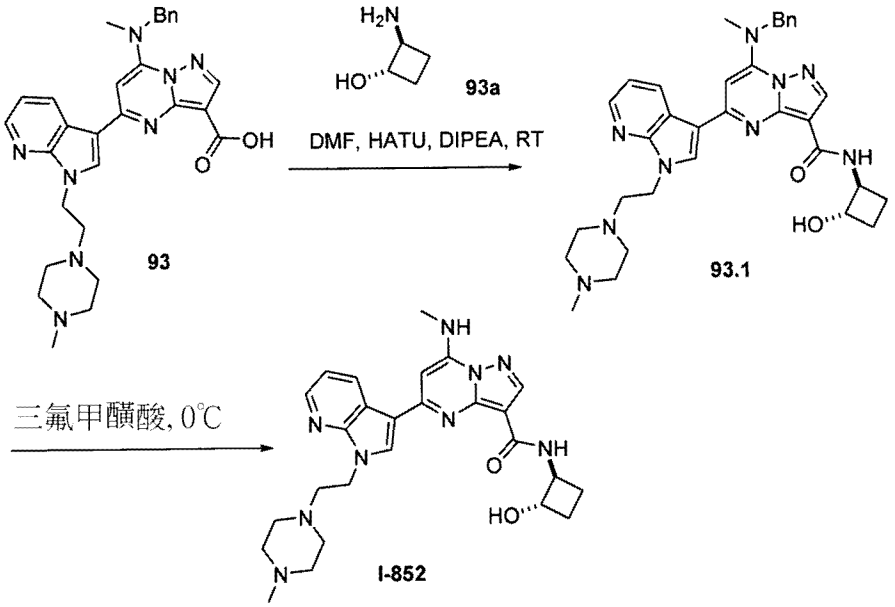
【0932】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (0.500g，2.02mmol，1.0eq)於四氫呋喃(19.0mL)中之溶液中添加1M氫氧化鈉溶液(26mL)、三甲基膦(0.461g，6.06mmol，3.0eq)，隨後添加二碳酸二第三丁酯(1.32g，6.06mmol，3.0eq)並在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在30%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4** (0.285g，69.34%)，MS(ES): *m/z* 204.24 $[M+H]^+$。

【0933】 合成化合物**92b**. 向**1.4** (0.285g，1.40mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸(2.8mL)於1,4-二噁烷(3.0mL)中之溶液並在室溫下攪拌1小時。反

應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**92b** (0.140g，96.81%)。MS (ES): *m/z* 104.12 $[M+H]^+$。

【0934】 實例**93**：合成R^3係**N-(**反**)-(4-**羥基四氫呋喃**-3-**基**)**甲醯胺，R^6係氫且R^7係甲胺之化合物**.**

【0935】 合成**N-(2-**羥基環丁基**)-7-(**甲基胺基**)-5-(1-(2-(4-**甲基哌嗪**-1-**基**)**乙基**)-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-852).**



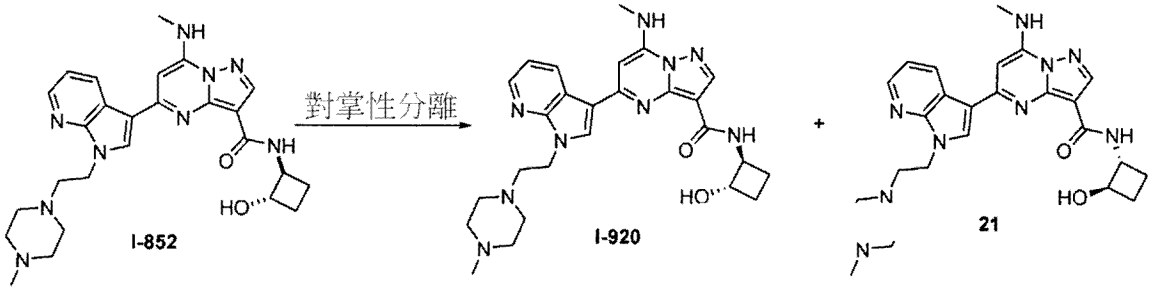
【0936】 合成化合物**93.** 化合物係根據**I-851**合成，得到**93.** (產率：81.94%)。MS (ES): *m/z* 525.27 $[M+H]^+$。

【0937】 合成化合物**93.1.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**93.1.** (320g，產率：70.69%)。MS (ES): *m/z* 594.33 $[M+H]^+$。

【0938】 合成化合物**I-852.** 將化合物**93.1** (0.160g，0.269mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(2mL)中。將三氟甲磺酸(1mL)添加至冷卻之反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**I-852**

(0.123g，產率：90.63%)。MS(ES): *m/z* 504.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.16%，對掌性HPLC：50.78%，49.22%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.75 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.51-5.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.51-4.47 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.11-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.83-2.80 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.87 (bs, 1H)。

【0939】 合成**N-((1S,2S)-2-**羥基環丁基**)-7-(**甲基胺基**)-5-(1-(2-(4-**甲基哌嗪**-1-**基**)**乙基**)-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-920)**及**N-((1R,2R)-2-**羥基環丁基**)-7-(**甲基胺基**)-5-(1-(2-(4-**甲基哌嗪**-1-**基**)**乙基**)-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-921).**



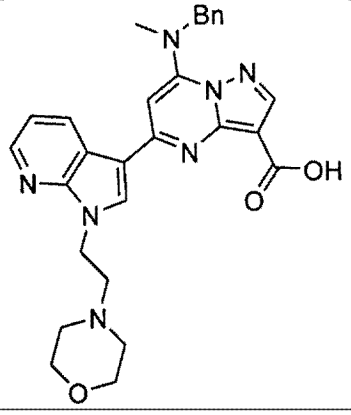
【0940】 合成化合物**I-920**及**I-921.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，0.1% DEA_MEOH (70-30)分離**I-852**之異構體(0.123g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到0.030g。MS(ES): *m/z* 504.82 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.19%，對掌性HPLC純度：97.72%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.75 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-

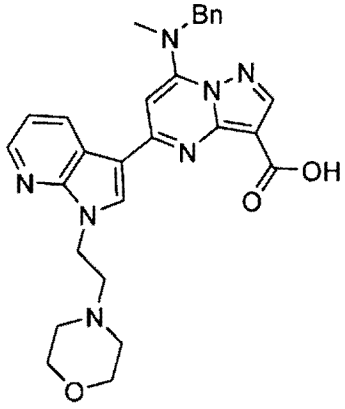
8.49 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.51-5.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.51-4.48 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.12-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.84-2.81 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.34-2.29 (m, 4H), 2.13-2.10 (m, 6H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 3H)。

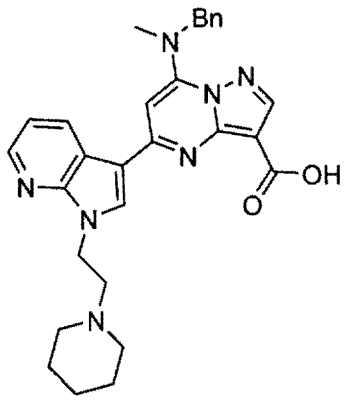
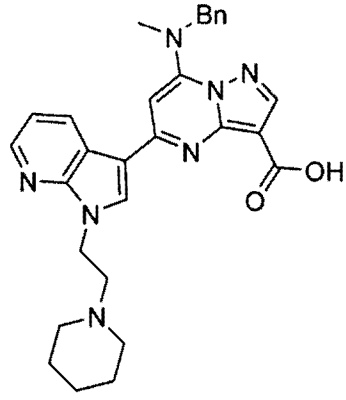
【0941】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到0.028g。MS(ES): *m/z* 504.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.13%，HPLC純度：97.28%，對掌性HPLC純度：97.21%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.76 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.51-5.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.51-4.48 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.12-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.84-2.81 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.35-2.31 (m, 4H), 2.14-2.10 (m, 6H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 3H)。

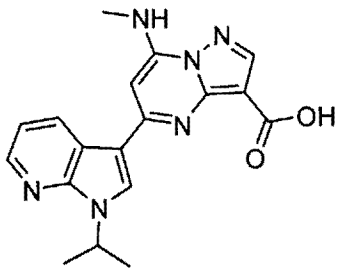
【0942】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表22**中。**表22**中之化合物係藉由與關於製備**I-1112**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**93**經如**表22**中所指示之試劑替代。

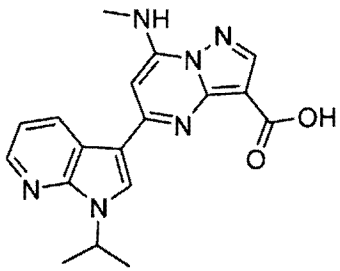
【0943】 **表22**

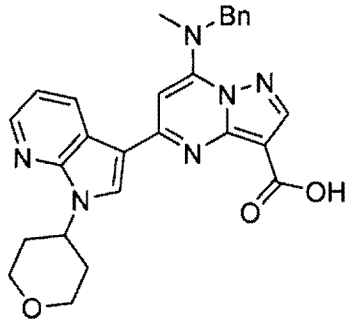
化合物編號	試劑	對掌性分離條件及 表徵資料
I-792		MS (ES): *m/z* 491.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.71%，對掌性HPLC：47.82%，46.59%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.76 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.41-8.41 (d,

		J=3.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.51 (bs, 1H), 4.53-4.49 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.03-4.01(d, *J*=8Hz, 1H), 3.55 (bs, 4H), 3.13-3.11 (s, 3H), 2.85-2.81 (t, *J*=6.4Hz, 3H), 2.11-2.09 (d, *J*=6.8Hz, 3H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.12-1.08 (t, *J*=7.2Hz, 1H)。
I-834 I-835		將 I-792 分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)，0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 491.57 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：99.58%，對掌性HPLC純度：99.38%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.75 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.52-5.50 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 4.52-4.49 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.55 (bs, 4H), 3.11-3.10 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.84-2.81 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 2.52 (bs, 4H), 2.11-2.09 (d, *J*=6Hz, 2H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 491.41 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：99.22%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ):): 8.77-8.75 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.51-8.49 (d,

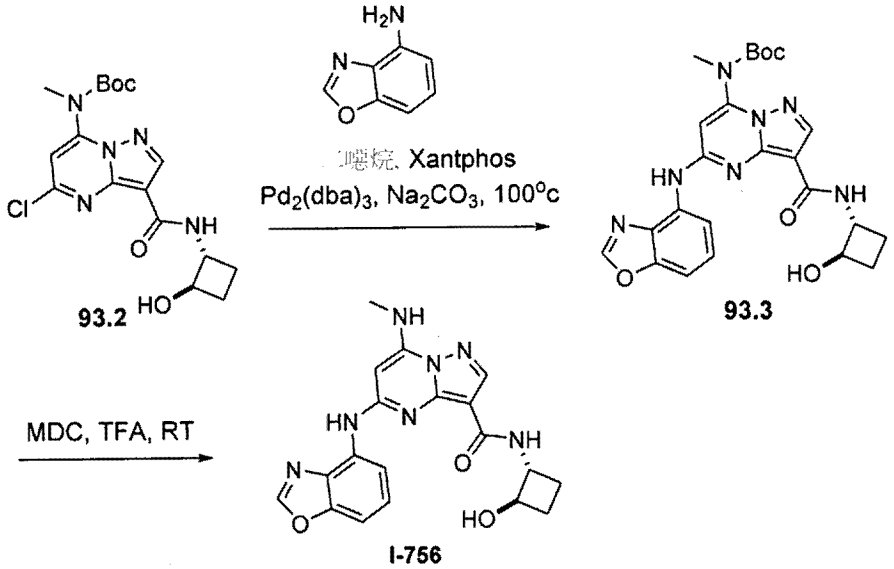
		J=8.4Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30-8.29 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.52-5.50 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.53-4.49 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.55 (bs, 4H), 3.11-3.10 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.84-2.81 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.52 (bs, 4H), 2.11-2.09 (d, *J*=6Hz, 2H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H)。
I-794		MS (ES): *m/z* 489.57 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.76%，對掌性 HPLC：49.65%，50.20%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.76-8.74 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50-8.48 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.30-4.26 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.75 (bs, 2H), 3.10-3.09 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.77 (bs, 2H), 2.45 (bs, 4H), 2.10-2.08 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 1.47 (bs, 4H), 1.36-1.27 (m, 3H), 0.87-0.84 (t, *J*=6Hz, 2H)。
I-837 I-838		I-794 分離成異構體：(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)，0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 489.26 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：99.49%，對掌性HPLC純度：99.92%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.76 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.49 (d,

		J=8.4Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.51-5.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.11-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.78 (s, 1H), 2.11-2.09 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 1.59-1.48 (m, 5H), 1.38-1.24 (m, 6H), 1.08-1.04 (m, 1H), 0.89-0.85 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 489.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.52%，對掌性HPLC純度：98.93%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.75 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.52-5.50 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.11-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.11-2.09 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 1.59-1.48 (m, 5H), 1.38-1.24 (m, 6H), 1.08-1.04 (m, 1H), 0.89-0.85 (m, 2H)。
I-586		MS (ES): *m/z* 420.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.49%，HPLC純度：96.15%，對掌性HPLC：50.03%，49.97%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.79-8.77 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H),

		6.81 (s, 1H), 5.50-5.48 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 4.33-4.29 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 4.03-3.99 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.11-2.09 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 1.60-1.59 (d, *J*=6.4Hz, 6H), 1.37-1.32 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 1.25 (bs, 1H)。
I-639 I-640		將I-586分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 420.33 $[M+H]^+$。LCMS純度：96.79%，HPLC純度：95.24%，對掌性HPLC純度：95.68%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00-8.82 (s, 1H), 8.79-8.77 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.53-5.52 (bs, *J*=12.4Hz, 1H), 5.22-5.21 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.02-00 (m, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.60-1.59 (d, 6H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 420.33 $[M+H]^+$。LCMS純度：99.51%，HPLC純度：97.19%，對掌性HPLC純度：98.03%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.82 (s, 1H), 8.79-8.77 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27-8.25 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.231 (m, 1H), 6.81 (s,1H), 5.51-5.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 5.24-5.19 (m,

		1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.60-1.59 (d, 6H)。
I-1405		MS(ES): *m/z* 462.37 $[M+H]^+$ LCMS純度：94.77%，HPLC純度：95.35%，對掌性HPLC：49.15%，47.09%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80-8.78 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.10 (bs, 2H), 4.31-4.27 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 4.08 (bs, 3H), 3.67-3.61 (t, *J*=11.6Hz, 2H), 3.17-3.16 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H)。

【0944】 合成**5-(**苯并**[d]**噁唑**-4-**基胺基**)-N-(2-**羥基環丁基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-756).**

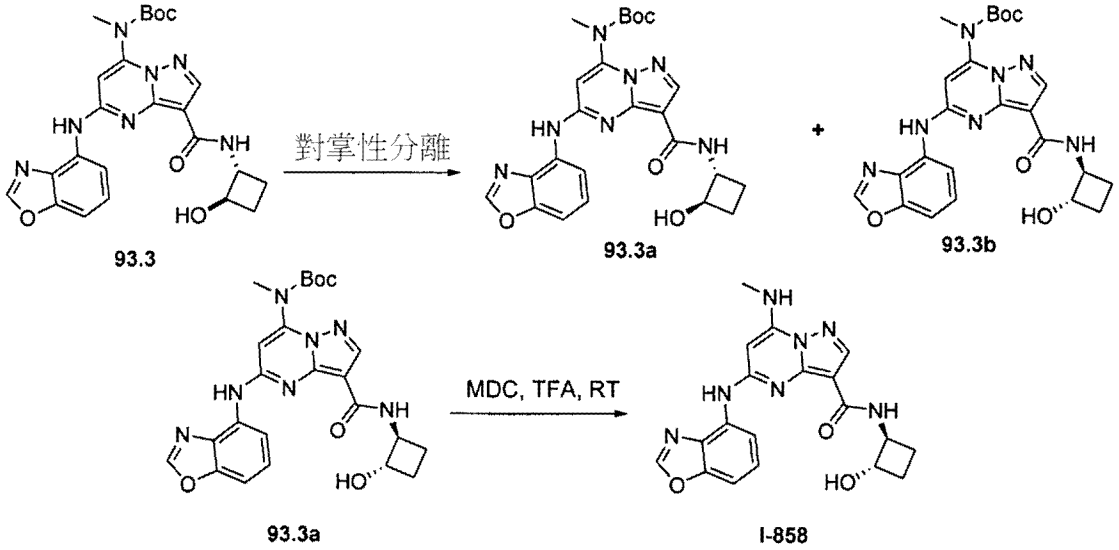


【0945】 合成化合物**93.2.** 化合物係根據實例**29 (I-676)**合成，得到**93.2.** (產率：52.83%)，MS (ES): *m/z* 396.14 $[M+H]^+$。

【0946】 合成化合物**93.3.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**93.3.** (0.120g，64.17%)，MS (ES): 494.21 $[M+H]^+$。

【0947】 合成化合物**I-756.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-756** (0.020g，83.63%)，MS (ES): *m/z* 394.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.95%，HPLC純度：98.42%，對掌性HPLC：44.46%，51.41%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.78 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.36-5.35 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.20-4.16 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 3.67-3.63 (t, *J*=8Hz, 1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.46-1.41 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 1.24 (bs, 1H)。

【0948】 合成**5-(苯并[d]噁唑-4-基胺基)-N-((1S,2S)-2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-858).**



【0949】 合成化合物**93.3.** 化合物係如上所述合成，得到**93.3.** (產率：64.17%)，MS (ES): *m/z* 494.21 $[M+H]^+$。

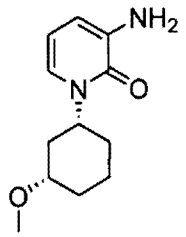
【0950】 合成化合物**93.3a**及**93.3b.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H

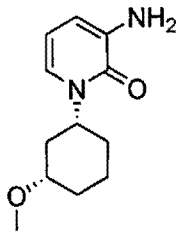
250×4.6 mm, 5μM)且以含DEA之IPA-ACN(70-30)作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**93.3**之異構體(0.090g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及純溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓蒸發，得到0.037g。MS(ES): *m/z* 494.21 $[M+H]^+$。 FR-b在30℃下減壓蒸發，得到0.040g。MS(ES): *m/z* 494.21 $[M+H]^+$。

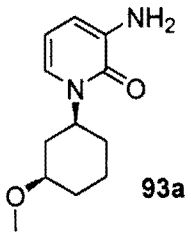
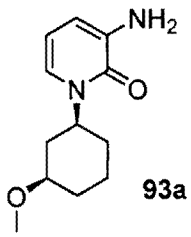
【0951】 合成化合物**I-858.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-858** (0.025g，78.41%)，MS (ES): *m/z* 394.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.18%，HPLC純度：97.26%，對掌性HPLC：98.43%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.79 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.37 (bs, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.65 (bs, 1H), 2.94-2.94 (d, *J*=3.2Hz, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.62 (bs, 1H), 1.24 (s, 1H)。

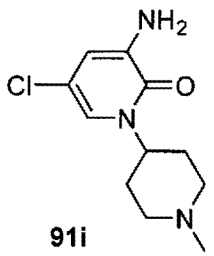
【0952】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表23**中。**表23**中之化合物係藉由與關於製備**I-756**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中苯并[d]噁唑-4-胺經如**表23**中所指示之試劑替代。

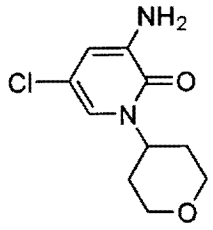
【0953】 **表23**

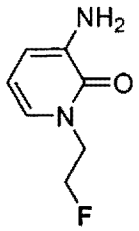
化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-994		MS (ES): 482.57 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.07%，HPLC純度：97.72%，對掌性HPLC：50.73%，48.17%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.51-7.50 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s,

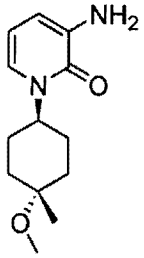
		1H), 5.45 (bs, 1H), 4.87-4.81 (t, *J*=12.4Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.86-3.84 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17 (bs, 1H), 2.06-2.00 (m, 3H), 1.88-1.85 (d, *J*=13.2Hz, 1H), 1.75 (bs, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 3H)。
I-1054 I-1055		在移除BOC之前，將對應於93.3至I-994途徑中之中間物分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM) 及含 DEA 之 HEX_IPA-MEOH (50-50) ，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 482.56 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：99.24%，對掌性HPLC：99.48%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.46-5.45 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 4.88-4.82 (t, *J*=12.4Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.68-1.43 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 3H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 582.51 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：96.40%，對掌性HPLC：95.67%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d,

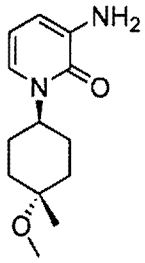
		J=4.8Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.46-5.45 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 4.88-4.82 (t, *J*=12.4Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.68-1.43 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 3H)。
I-993	 93a	MS (ES): *m/z* 482.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.00%，對掌性HPLC純度：49.7%，50.3%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.51-7.50 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.46 (bs, 1H), 4.81 (bs, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17 (bs, 1H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H)。
I-1123 I-1124	 93a	在移除BOC之前，將對應於93.3至I-993途徑中之中間物分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM)及含DEA之甲醇，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 482.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.85%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d,

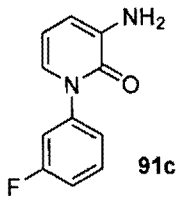
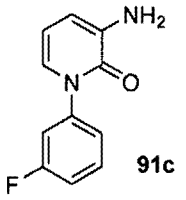
		J=4.8Hz, 1H), 7.52-7.51 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.46-5.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17 (bs, 1H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 482.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.87%，對掌性HPLC：97.65%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.51-7.50 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.46 (bs, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17 (bs, 1H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H)。
I-930 I-931	 91i	在移除BOC之前，將對應於93.3途徑中之中間物分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM) 及含 DEA 之 HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 501.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.11%，HPLC純度：95.45%，對掌性HPLC：97.89%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 9.02 (s, 1H), 8.26 (s, 1H),

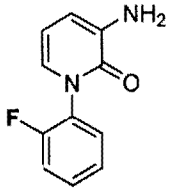
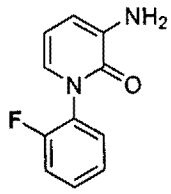
		8.21-8.20 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.03-8.02 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.72-7.70 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.37-5.36 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09-1.96 (m, 6H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.49-1.35 (s, 2H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 501.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.49%，HPLC純度：95.94%，對掌性HPLC：98.76%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 97.89%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 9.02 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.03-8.02 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.73-7.71 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.38-5.36 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09-1.96 (m, 6H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.49-1.35 (s, 2H)。
I-825 I-826		在移除BOC之前，對應於93.3途徑中之中間物分離成異構體：CHIRALCEL OJ-H (250mm*4.6mm, 5μ) 0.1%_DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50)。 由FR-a製備之產物：MS(ES): *m/z* 488.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.62%，HPLC純度：97.36%，對掌性HPLC純度：96.69%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=4Hz, 1H)

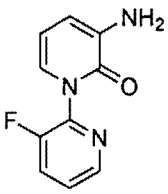
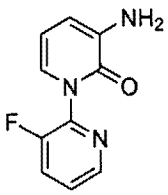
		8.03-8.02 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.37-5.35 (d, *J*=8Hz, 1H), 5.04-5.01 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.31-4.29 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 3H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.2Hz, 3H), 2.06-1.96 (m, 5H), 1.78-1.75 (d, *J*=11.8Hz, 2H), 1.49-1.35 (m, 3H)。 由FR-b製備之產物：MS(ES): *m/z* 488.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.94%，對掌性HPLC純度：99.43%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.04-5.01 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.31-4.29 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.03-4.01 (d, J=8Hz, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 5H), 1.78-1.75 (d, *J*=11.8Hz, 2H), 1.49-1.35 (m, 3H)。
I-898 I-899		在移除BOC之前，對應於93.3途徑中之中間物分離成異構體：CHIRALPAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)及0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 499.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.45%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.28 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.42-6.40 (t, *J*=8.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.42-5.40 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.84-4.81 (t, *J*=12.8Hz, 1H), 4.63-4.50 (m,

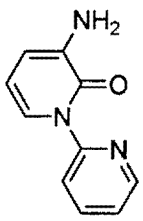
		3H), 4.36 (s, 1H), 3.09-3.06 (d, *J*=12.6Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.6Hz, 3H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.26-2.24 (t, *J*=8.2Hz, 3H), 2.16-1.93 (m, 4H), 1.79-1.77 (m, 2H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 499.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.88%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.28 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.42-6.40 (t, *J*=8.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.42-5.40 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.84-4.81 (t, *J*=12.8Hz, 1H), 4.63-4.50 (m, 3H), 4.36 (s, 1H), 3.09-3.06 (d, *J*=12.6Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.6Hz, 3H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.26-2.24 (t, *J*=8.2Hz, 3H), 2.16-1.93 (m, 4H), 1.79-1.77 (m, 2H)。
I-962		MS (ES): *m/z* 496.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.47%，對掌性HPLC：50.49%，49.51%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.92 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.46-45.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.89-31 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.80 (bs, 6H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.24 (bs, 4H)。

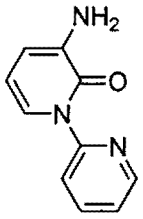
I-1107 I-1108		在移除BOC之前，對應於93.3至I-962途徑中之中間物分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM) 及含 DEA 之 HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 496.57 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.08%，HPLC純度：95.02%，對掌性HPLC：95.53%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.34-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.80 (bs, 6H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.24 (bs, 4H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 496.57 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.71%，HPLC純度：95.11%，對掌性HPLC：98.80%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.48 (bs, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.80 (bs, 6H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.24 (bs, 4H)。

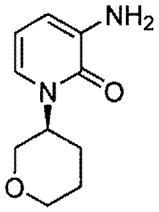
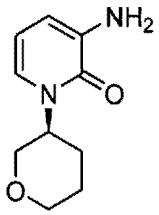
I-946	 91c	MS (ES): *m/z* 464.71 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.18%，HPLC純度：95.98%，對掌性HPLC：49.08%，50.92%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.02 (bs, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06-8.03 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.52-7.50 (d, *J*=10Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 6.45-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.51-1.46 (t, *J*=10Hz, 1H), 1.26 (bs, 3H)。
I-1023 I-1024	 91c	將I-946分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 464.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.57%，HPLC純度：99.14%，對掌性HPLC純度：95.01%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.36-8.38 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04-8.06 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.50-7.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 6.43-6.45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.48-5.50 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 2.91-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 464.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.41%，HPLC純度：99.57%，對掌性HPLC純度：95.01%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.36-8.38 (d,

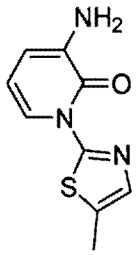
		J=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04-8.06 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.50-7.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 6.43-6.45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.48-5.50 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 2.90-2.92 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 2H)。
I-940		MS (ES): *m/z* 464.71 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.38%，HPLC純度：96.25%，對掌性HPLC純度：50.25%，49.74%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.07 (bs, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.03 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 7.52-7.48 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 6.47-6.43 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.49-5.47 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.09-2.02 (m, 2H)。
I-1038 I-1039		在移除BOC之前，將對應於93.3至I-940途徑中之中間物分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM) 及含 DEA 之 HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 464.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.07%，HPLC純度：96.25%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04-9.02 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.38-8.35 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.64-7.35 (m,

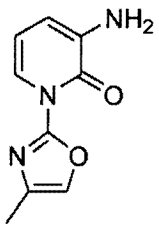
		4H), 6.45-6.40 (m, 1H), 6.26-6.25 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 5.49-5.47 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.91-3.87 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 464.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.025%，HPLC純度：98.08%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.60-7.39 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.47 (bs, 1H), 4.23 (bs, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.57 (bs, 2H), 2.90 (bs, 3H), 2.05 (bs, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H)。
I-675		MS (ES): *m/z* 465.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.06%，HPLC純度：94.39%，對掌性HPLC純度：49.33%+47.90%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.52-8.51 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=5.6, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.47-7.46 (d, *J*=5.6 ,1H), 6.51-6.47 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.47-5.45 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 1H)。
I-776 I-777		在移除BOC之前，將對應於93.3至I-675途徑中之中間物分離成異構體：CHIRALCEL OJ-H (250mm*4.6mm, 5μ)及含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。

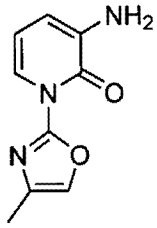
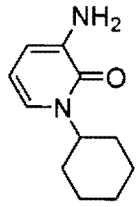
		由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 465.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.0%，對掌性HPLC：97.%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.52-8.51 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 6.51-6.47 (t, *J*=7.2Hz 1H), 6.23 (s, 1H), 5.48-5.46 (d, *J*=8.0Hz, 1H),4.27-4.19 (m, 1H), 3.93-3.85, (m, 1H), 2.91-2.89, (d, *J*=8.0Hz, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 1H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 465.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.05%，對掌性HPLC：98.04%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.08 (s, 1H), 8.52-8.51 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 6.51-6.47 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.48-5.46 (d, *J*=8.0Hz, 1H),4.27-4.21 (m, 1H), 3.91-3.87, (m, 1H), 2.91-2.89, (d, *J*=8.0Hz, 3H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 1H)。
I-705		MS (ES): *m/z* 447.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.43%，HPLC純度：97.25%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87-7.85

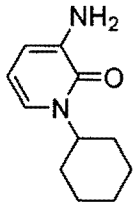
		(d, *J*=8.0Hz,1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 6.49-6.45 (t, *J*=8.0Hz,1H), 6.26 (s, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 1H), 1.20-1.17 (m, 1H)。
I-971 I-972		在移除BOC之前，將對應於93.3至I-705途徑中之中間物分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM) 及 0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30) ，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 447.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.36%，對掌性HPLC：97.98%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 7.87-7.85 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 6.49-6.47(t, *J*=8Hz, 1H) 6.26 (s, 1H), 5.48-5.46 (d, J=6Hz, 1H), 4.26-4.24 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.91-3.89 (t, *J*=7.9Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.5Hz, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.52-1.50 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 1.31-1.24 (m, 1H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 447.21 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95%，對掌性HPLC：95.14%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 7.87-7.85

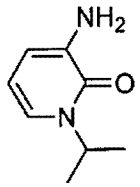
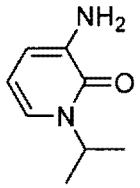
		(d, *J*=8Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 6.49-6.47(t, *J*=8Hz, 1H) 6.26 (s, 1H), 5.48-5.46 (d, J=6Hz, 1H), 4.26-4.24 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.91-3.89 (t, *J*=7.9Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.5Hz, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.52-1.50 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 1.31-1.24 (m, 1H)。
I-698		MS (ES): *m/z* 454.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.44%，對掌性HPLC：50.39%，48.75%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6Hz, 1H),8.19 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-5.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.86-3.82 (t, *J*=7.6Hz, 3H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.48-3.44 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.77 (bs, 3H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 3H)。
I-726 I-727		將I-698分離成異構體：CHIRAL PAK (AD-H 250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇。 FR-a：MS(ES): *m/z* 454.5 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.02%，HPLC純度：95.43%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6Hz,1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-5.43

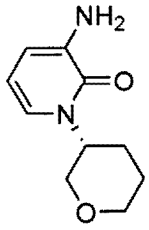
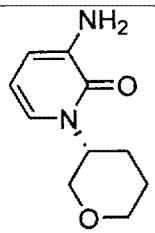
		(d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 3H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.48-3.43 (t, *J*=11.2Hz, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.04-2.02 (d, *J*=6Hz, 5H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 454.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.96%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6Hz,1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-5.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 3H), 3.60-3.54 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.48-3.43 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.04-2.03 (d, *J*=6Hz, 5H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.23-1.19 (m, 2H)。
I-1070 I-1071		在移除BOC之前，將對應於93.3途徑中之中間物分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM)及含DEA之HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 467.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.83%，對掌性HPLC：98.86%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.23 (s, 1H), 8.68-8.66 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.43-8.41 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz,

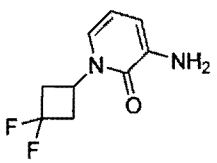
		1H), 7.54 (s, 1H), 6.73-6.69 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.78 (bs, 1H), 4.60-4.57 (t, *J*=6.0Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 467.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.83%，HPLC純度：97.74%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.22 (s, 1H), 8.68-8.66 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.43-8.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.73-6.69 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.48-5.47 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.60-4.57 (t, *J*=6.0Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H)。
I-658		MS(ES): *m/z* 451.83 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：95.78%，對掌性HPLC純度：49.79%，49.91%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.98 (s, 1H), 8.63-8.61 (t, *J*=6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.53-6.49 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.19-2.17 (d, *J*=0.8Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H)。

I-768 I-769		將I-658分離成異構體：CHIRAL PAK (AD-H 250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 451.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.60%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04-7.95 (m, 3H), 7.42-7.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.54-6.50 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.47-46 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.19-17 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.76 (s, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 451.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.32%，HPLC純度：98.53%，對掌性HPLC純度：98.38%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42-7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.54-6.50 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.60-4.56 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.93-2.92 (s, 3H), 2.20 (s, 4H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.79-1.76 (d, *J*=9.6Hz, 2H)。
I-943		MS (ES): *m/z* 452.76 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.56%，HPLC純度：94.86%，對掌性HPLC：49.03%，50.86%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.89 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.92-7.91 (d,

		J=4.8Hz, 1H), 7.47-7.46 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.03-2.01 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.70-1.67 (m, 3H), 1.57-1.42 (m, 3H), 1.23 (bs, 3H)。
I-1002 I-1003		在移除BOC之前，將對應於93.3至I-943途徑中之中間物分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM) 及含 DEA 之 HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 452.51 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.43%，HPLC純度：96.74%，對掌性HPLC：98.30%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.03-2.01 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.25-1.21 (m, 4H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 452.51 $[M+H]^+$，LCMS 純度：96.44%，HPLC純度：95%，對掌性HPLC：99.05%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=6.8Hz,

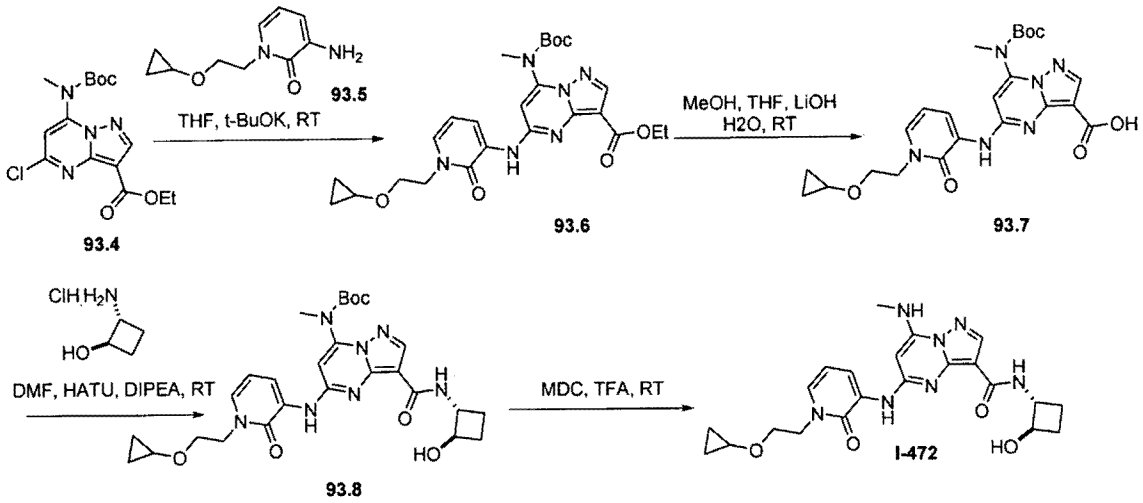
		1H), 6.22 (s, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.04-2.02 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.25-1.21 (m, 4H)。
I-918		MS (ES): *m/z* 412.20 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.64%，HPLC純度：96.03%，對掌性HPLC純度：48.49%，50.57%，1H NMR (DMSO-d6, 400MHZ)：8.94 (s, 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 8.04-8.80 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 7.48-7.46 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.33 (m, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.03-2.01 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 1.36-1.34 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.29-1.19 (m, 1H)。
I-981 I-982		將I-918分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM) 及 0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)，4 mL/min。 FR-a：MS (ES): *m/z* 412.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.47%，HPLC純度：98.30%，對掌性HPLC：97.30%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=8.3Hz, 1H), 6.36-6.34 (t, *J*=8.6Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.85-3.83 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, J=4Hz, 3H), 2.07-2.05 (d,

		J=8Hz, 1H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.38-1.36 (d, *J*=8Hz, 6H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 412.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：9, 6.57%，HPLC純度：99.53%，對掌性HPLC：98.80%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.25-8.24 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.48-7.46 (t, *J*=8.3Hz, 1H), 6.38-6.37 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.85-3.83 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, J=4Hz, 3H), 2.07-2.05 (d, *J*=8Hz, H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.38-1.36 (d, *J*=8Hz, 6H)。
I-697		MS (ES): *m/z* 454.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.56%，對掌性HPLC：50.29%,49.70%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-5.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.23-4.19 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.82 (bs, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.55 (bs, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H)。
I-724 I-725		將I-697分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。

		FR-a ： MS(ES): *m/z* 454.66 $[M+H]^+$。 LCMS純度：100%，HPLC純度：97.82%，對掌性HPLC純度：97.82%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-7.99 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.23-4.19 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59-3.54 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.48-3.43 (t, *J*=11.2Hz, 1H), 3.17-3.16 (*J*=4Hz, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.05-2.03 (m, 5H), 1.77-1.71 (m, 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 454.66 $[M+H]^+$。 LCMS純度：100%，HPLC純度：98.63%，對掌性HPLC純度：97.82%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-7.99 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-43 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.23-4.19 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.86-3.82 (t, *J*=8Hz, 3H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.48-3.43 (t, *J*=11.2Hz, 1H), 3.17-3.16 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.04-2.03 (m, 5H), 1.77-1.71 (m, 2H)。
I-1390	 911	MS (ES): 460.42 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.78%，HPLC純度：95.66%，對掌性HPLC：48.80%，50.33%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,

		400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.46-7.45 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.39-6.35 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-5.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.91 (bs, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.23 (bs, 2H)。

【0954】 合成**5-((1-(2-**環丙氧基乙基**)-2-**側氧基**-1,2-**二氫吡啶**-3-**基**)**胺基**)-N-(2-**羥基環丁基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-472).**



【0955】 合成化合物**93.4.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**93.4.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$ 。

【0956】 合成化合物**93.5.** 化合物係根據**I-453**合成，得到**93.5.** (產率：82.45%)。MS (ES): *m/z* 195.1 $[M+H]^+$ 。

【0957】 合成化合物**93.6.** 在0℃下，向**93.4** (0.5g，1.41mmol，1.0eq)及**93.5** (0.273g，1.41mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(1M之四氫呋喃溶液) (2.8mL，2.82mmol，2.0eq)。在

室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**93.6.** (0.450g，62.30%)。MS (ES): *m/z* 513.24 $[M+H]^+$。

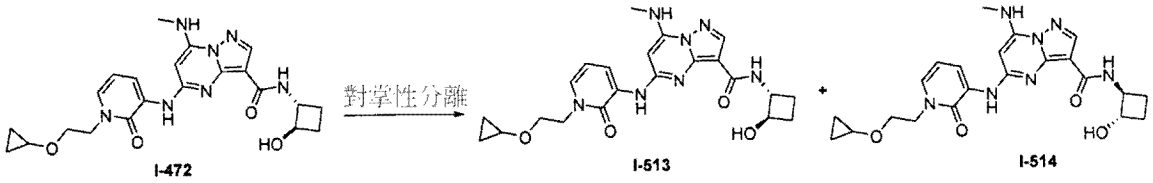
【0958】 合成化合物**93.7.** 向**93.6** (0.450g，0.87mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.365g，8.7 mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**93.7** (0.380g，89.33%)。MS(ES): *m/z* 485.21 $[M+H]^+$。

【0959】 合成化合物**93.8.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**93.8.** (0.152g，70.01%)，MS (ES): 554.27 $[M+H]^+$。

【0960】 合成化合物**I-472.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-472** (0.132g，96.38%)，MS (ES): *m/z* 454.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.20%，HPLC純度：95.86%，對掌性HPLC純度：48.09%，47.56%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (s, *J*=4.8Hz, 1H), 7.35-7.33 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.31-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.45-5.43(d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 3H), 3.87-3.83 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.77-3.75 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.51-1.46 (t, *J*=9.6Hz, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H), 0.40 (bs, 3H)。

【0961】 合成**5-((1-(2-環丙氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)**

胺基)-N-((1R,2R)-2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-515)及5-((1-(2-環丙氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-((1S,2S)-2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-514).



【0962】合成化合物**I-513**及**I-514.** 使用管柱(CHIRAL PAK IB 250mm*4.6mm, 5μ)，以含0.1%二乙胺之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-472**之異構體(0.100g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。

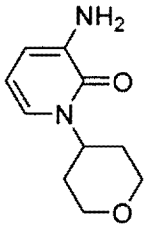
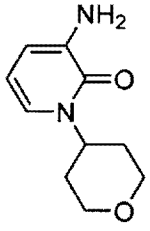
【0963】溶離份-1在30℃下減壓濃縮，得到0.040g。MS(ES): *m/z* 454.50 $[M+H]^+$。 LCMS純度：95.95%，HPLC純度：96.49%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.30-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.24-4.15 (m, 4H), 3.85-3.83 (d, *J*=6Hz, 1H), 3.77-3.74(t, *J*=5.2Hz, 2H), 2.90-2.90 (d, *J*=2.8Hz, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.29-1.14 (m, 3H), 0.41-0.40 (m, 2H)。

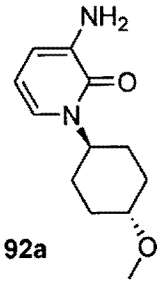
【0964】溶離份-2在30℃下減壓濃縮，得到0.025g。MS(ES): *m/z* 454.50 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.72%，對掌性HPLC純度：98.37%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.30-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H),

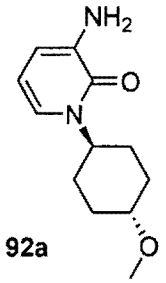
6.22 (s, 1H), 5.43-5.42 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 4H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.77-3.74 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 3H), 0.41-0.40 (m, 2H)。

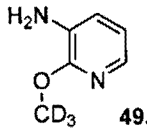
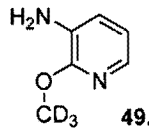
【0965】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表24**中。**表24**中之化合物係藉由與關於製備**I-472**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**93.5**經如**表24**中所指示之試劑替代。

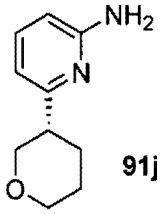
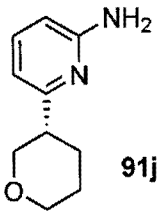
【0966】 **表24**

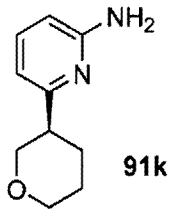
化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-528		MS(ES): *m/z* 454.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：47.90%，48.93%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-7.99 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.44-5.42 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 5.07-5.01 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H) 4.02-4.00 (d, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.54-3.49 (t, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.03-1.93 (m, 5H), 1.77-1.74 (d, *J*=11.2 Hz, 2H)。
I-596 I-597		將I-528分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS (ES): *m/z* 454.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20

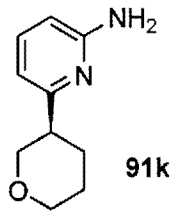
		(s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.38-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-5.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.24-4.20 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.87-3.83 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 3.55-3.50 (t, *J*=12Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.04-2.1.94 (m, 2H), 1.78-1.76 (d, *J*=10.4Hz, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 454.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：99.58%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.52-7.51 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.38-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.24-4.20 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.87-3.83 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 3.55-3.50 (t, *J*=11Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.04-2.1.97 (m, 4H), 1.78-1.75 (d, *J*=12.4.4Hz, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.30-1.11 (m, 2H)。
I-540	 92a	MS (ES): *m/z* 482.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.18%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.45-7.44 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.44-5.42 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.79

		(bs, 1H), 4.24-4.20 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.87-3.83(t, *J*=7.6Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.92-2.91(d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.14 (bs, 2H), 2.04-2.02 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 1.78 (bs, 4H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 4H)。
I-635 I-636	 92a	將 I-540 分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含 0.1% 二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 482.82 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：99.77%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.45-7.43 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.45-5.44 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.23-4.19 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.85-3.82 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.23-3.22 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.16-2.13 (d, *J*=10.8Hz, 2H), 2.03-2.01 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.50-1.46 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 1.34-1.18 (m, 4H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 482.82 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：97.89%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.36-

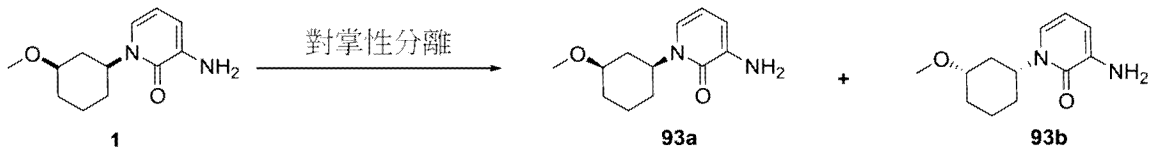
		6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.46-5.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.24-4.20 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.87-3.83 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.17-2.14 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 2.06-2.02 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.81-1.76 (m, 4H), 1.52-1.47 (t, *J*=9.6Hz, 2H), 1.35-1.19 (m, 4H)。
I-373	 49.2	MS (ES): *m/z* 387.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：49.35%，50.64%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05-8.02 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.93 (bs, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.36-5.34 (d, *J*=7.2Hz, 1H) 4.20-4.15 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.68-3.64 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.13-1.06 (m, 1H)。
I-410 I-411	 49.2	將I-373分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 385.51 $[M-H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.35-5.33 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 3.68-3.64 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.45-1.41 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 1.11-1.06 (m, 1H)。

		FR-b：MS(ES): *m/z* 385.34 [M-H]$^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：99.27%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.92 (t, *J*=4.4Hz, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.35-5.33 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.00-1.91 (m, 3H), 1.45-1.40 (t, *J*=9.6Hz, 1H) 1.11-1.06 (m, 1H)。
I-602	 91j	MS(ES): *m/z* 438.6 [M+H]$^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：97.69%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.90 (s, 1H), 8.21-8.076 (m, 3H), 7.72-7.68 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.41 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.24-4.20 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 4H), 4.55-4.50 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 2.97-42.89 (m, *J*=10.8Hz, 4H), 2.01-1.89 (m, 4H), 1.67 (s, 2H), 1.50-1.45 (d, *J*=9.2Hz 1H), 1.31-1.24 (m, 1H)。
I-666 I-667	 91j	將I-602分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇及異丙醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 438.50 [M+H]$^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-14 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.08-07 (d,

		J=4.8Hz, 1H), 7.72-7.68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.42-5.40 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 4H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 3H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：99%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-14 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.08-07 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.72-7.68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.42-5.40 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 4H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 3H)。
I-603	 91k	MS(ES): *m/z* 438.6 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.99%，HPLC純度：97.46%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.162-140 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.08-07 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.72-7.68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.41-5.39 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.97-2.96 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, 4H), 1.67 (bs, 2H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H)。

I-664 I-665	 91k	將I-603分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇及異丙醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.90 (s, 1H), 8.21-8.08 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.41-5.39 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.00-3.88 (m, 3H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.97 (s, 4H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.67 (s, 2H), 1.50-1.214 (t, *J*=9.2Hz, 1H)。1.31-1.23 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.84%，對掌性HPLC純度：96.69%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.13 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.08-8.07 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.72-7.68 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.98-6.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.41-5.39 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 4H), 2.01-1.89 (m, 4H), 1.67 (s, 2H), 1.50-1.45 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 1.34-1.11 (m, 2H)。

【0967】 合成中間物**93a**及**93b**.



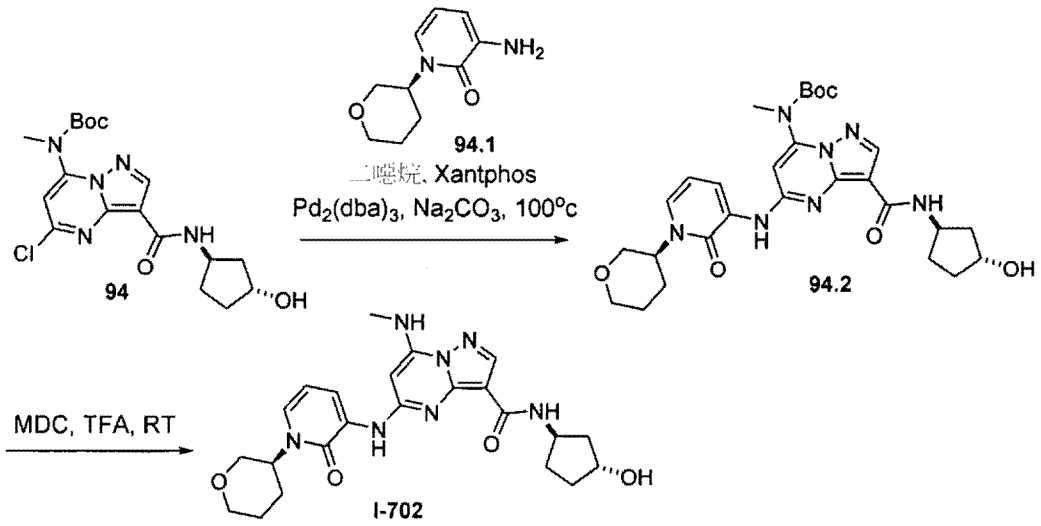
1　　93a　　93b

【0968】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-568**合成，得到**1.** (產率：94.28%)，MS (ES): *m/z* 223.1 $[M+H]^+$。

【0969】 合成化合物**93a**及**93b.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)且以含DEA之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**1**之異構體(0.855g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及純溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓蒸發，得到0.233g。MS(ES): *m/z* 223.14 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓蒸發，得到0.246g。MS(ES): *m/z* 223.14 $[M+H]^+$。

【0970】 實例**94**：合成R^3係**N-(**反**)-(3-**羥基環戊基**)**甲醯胺，R^6係氫且R^7係甲胺之化合物**.**

【0971】 合成**N-(3-**羥基環戊基**)-7-(**甲基胺基**)-5-((2-**側氧基**-1-((S)-**四氫**-2H-**哌喃**-3-**基**)-1,2-**二氫吡啶**-3-**基**)**胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-702).**



【0972】 合成化合物**94.** 化合物係根據實例**105 (I-701)**合成，得到**94.** (產率：59.79%)，MS (ES): *m/z* 410.1 $[M+H]^+$。

【0973】 合成化合物**94.1.** 化合物係根據**I-696**合成，得到**94.1**。**MS**

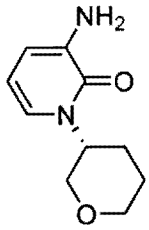
(ES): *m/z* 195.11 $[M+H]^+$。

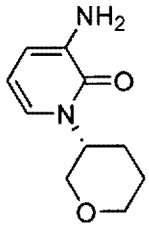
【0974】 合成化合物**94.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**94.2.** (0.140g，67.39%)，MS (ES): 568.28 $[M+H]^+$。

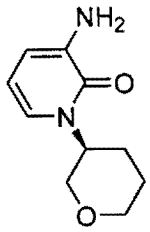
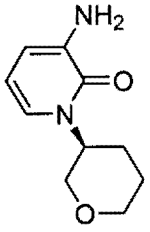
【0975】 合成化合物**I-702.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-702** (0.105g，91.06%)，MS (ES): *m/z* 468.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.39%，HPLC純度：99.24%，對掌性HPLC：50.85%，49.14%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 4H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.72-1.64 (m, 6H), 1.11-1.07 (t, *J*=6.8Hz, 2H)。

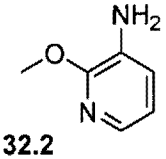
【0976】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表25**中。**表25**中之化合物係藉由與關於製備**I-702**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**94.1**經如**表25**中所指示之試劑替代。

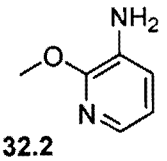
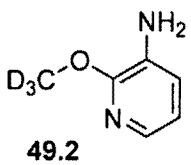
【0977】 **表25**

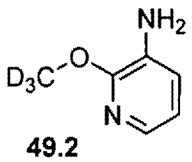
化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-701		MS (ES): *m/z* 468.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.78%，HPLC純度：97.41%，對掌性HPLC純度：49.80%，50.19%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.74-4.74 (d,

		J=3.2Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.76-1.62 (m, 5H), 1.19-1.16 (d, *J*=7.2Hz, 1H)。
I-728 I-729		將I-701分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇。 FR-a：MS(ES): *m/z* 468.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.38%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.75-4.74 (d, *J*=3.2Hz,1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10Hz, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 5H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.23 (bs, 2H), 1.04-1.03 (d, *J*=6Hz, 1H), 0.87-0.83 (m, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 468.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.44%，對掌性HPLC純度：98.38%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.4Hz 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H),

		4.90-4.85 (m, 1H), 4.75-4.74 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10Hz, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 5H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.23 (bs, 2H), 1.04-1.03 (d, *J*=6Hz, 1H), 0.87-0.83 (m, 1H)。
I-702		MS (ES): *m/z* 468.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.39%，HPLC純度：99.24%，對掌性HPLC：50.85%，49.14%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 4H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.72-1.64 (m, 6H), 1.11-1.07 (t, *J*=6.8Hz, 2H)。
I-738 I-739		將I-702分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)，含0.1% DEA之甲醇。 FR-a：MS(ES): *m/z* 468.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.03%，HPLC純度：99.90%，對掌性HPLC純度：99.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.74 (bs, 1H), 4.28-4.26 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.82 (bs,

		2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.64 (bs, 6H), 1.24 (bs, 1H), 1.18-1.14 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 0.85 (bs, 1H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 468.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.75%，對掌性HPLC純度：98%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.29 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.75-4.74 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 4.28-4.26 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.82 (bs, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.60 (bs, 6H), 1.24 (bs, 1H), 1.18-1.14 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 0.85 (bs, 1H)。
I-467	 32.2	MS (ES): *m/z* 398.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：49.73%，50.26%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.66-7.64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.15 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.56 (bs,1H), 1.45 (bs,1H), 1.36-1.33 (m, 1H)。

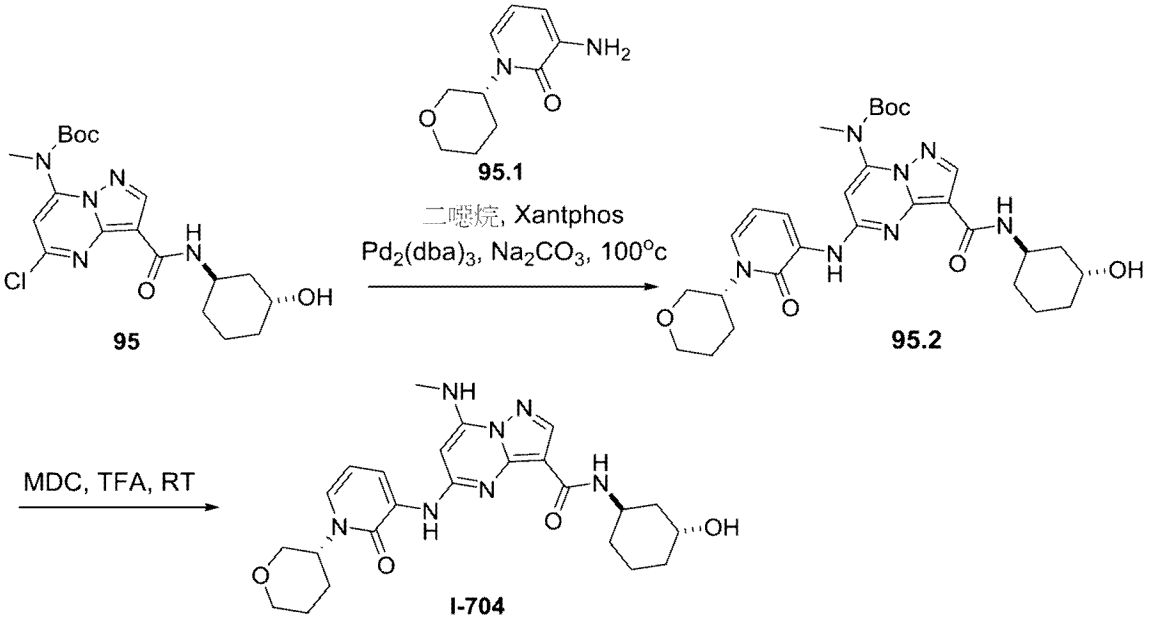
I-487 I-488	 32.2	將I-467分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 398.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.51%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.13 (s,1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.65-7.63 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.15 (bs, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.90 (bs, 3H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.88-1.81 (m,2H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 398.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.36%，對掌性HPLC純度：96.63%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.91(d, *J*=4Hz, 2H), 7.66-7.64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=3.2Hz ,1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.15 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.18-3.17 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 2.92-2.90 (bs, 3H), 2.69-2.67 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H)。
I-462	 49.2	MS (ES): *m/z* 401.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.66%，對掌性HPLC：(50.04%，49.95%)，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.92 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.91

		(d, *J*=3.2Hz, 2H), 7.66-7.64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.89 (d, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.92-2.90 (m, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 2H)。
I-500 I-501	 **49.2**	將I-462分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 401.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.65-7.63 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.55-4.54 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.15 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.07-2.02 (m,1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 401.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.64%，對掌性HPLC純度：96.13%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93-7.88(m, 2H), 7.66-7.64 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 2H)。

【0978】 實例**95**：合成**R**^{3}係**N-(反)-(3-**羥基環己基**)**甲醯胺，**R**^{6}係氫

且R^7係甲胺之化合物.

【0979】 合成N-(3-羥基環己基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-1-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-704).



【0980】 合成化合物95. 化合物係使用通用程序A合成，得到95. (產率：46.25%)。MS (ES): *m/z* 424.17 $[M+H]^+$。

【0981】 合成化合物95.1. 化合物係根據I-696合成，得到95.1。MS (ES): *m/z* 195.11 $[M+H]^+$。

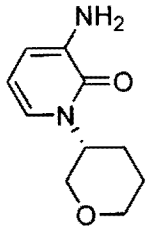
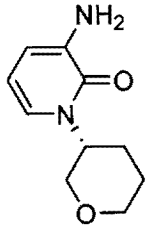
【0982】 合成化合物95.2. 化合物係使用通用程序B合成，得到95.2. (0.130, 63.16%)，MS (ES): 582.3 $[M+H]^+$。

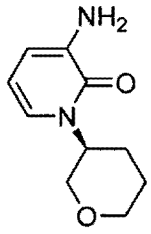
【0983】 合成化合物I-704. 化合物係使用通用程序C合成，得到I-704 (0.110g，97.56%)，MS (ES): *m/z* 482.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.83%，對掌性HPLC：52.32%，47.67%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.31-6.27 (t,

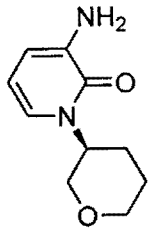
J=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.55-4.54 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.99 (bs, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 3.49-6.44 (t, *J*=8Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.88 (bs, 2H), 1.77-1.71 (m, 4H), 1.40-1.37 (d, *J*=12.4Hz, 4H), 1.24-1.19 (m, 2H)。

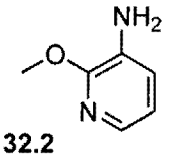
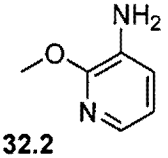
【0984】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表26**中。**表26**中之化合物係藉由與關於製備**I-702**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**I-696**經如**表26**中所指示之試劑替代。

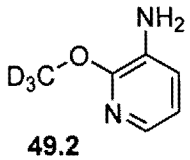
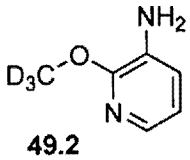
【0985】 **表26**

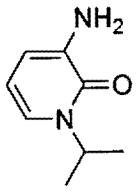
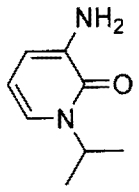
化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-704		MS (ES): *m/z* 482.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.83%，對掌性HPLC：52.32%，47.67%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.31-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.55-4.54 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.99 (bs, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 3.49-6.44 (t, *J*=8Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.88 (bs, 2H), 1.77-1.71 (m, 4H), 1.40-1.37 (d, *J*=12.4Hz, 4H), 1.24-1.19 (m, 2H)。
I-780 I-781		將I-704分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇。 FR-a：MS(ES): *m/z* 482.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.97%，HPLC純度：98.34%，對掌性HPLC純

		度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.31-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.99 (bs, 1H), 3.86-3.82 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.49-3.44 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.88 (bs, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 3H), 1.24-1.19 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 482.62 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.37%，HPLC純度：96.94%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 6.31-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.23 (bs, 1H), 3.99 (bs, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.49-3.44 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.88 (bs, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 3H), 1.12-1.08 (t, *J*=6.8Hz, 2H)。
I-703		MS (ES): *m/z* 482.52 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：98.44%，對掌性HPLC：48.94%，49.35%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.55-7.53 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.31-6.27 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.78

		(s, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.86-3.82 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=6.8Hz, 3H), 2.69 (bs, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 3H), 1.49-1.48 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.24-1.19 (m, 2H), 1.09 (s, 1H)。
I-734 I-735		將 I-703 分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)，含0.1% DEA之甲醇。 FR-a：MS(ES): *m/z* 482.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.66%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 6.31-6.27 (t, *J*=7.2Hz,1H), 6.24 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.61-3.56 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.49-3.44 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.08 (bs, 1H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 4H), 1.24-1.19 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 482.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.79%，HPLC純度：96.00%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 6.30-6.26 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.87 (bs, 1H), 4.54 (bs, 1H),

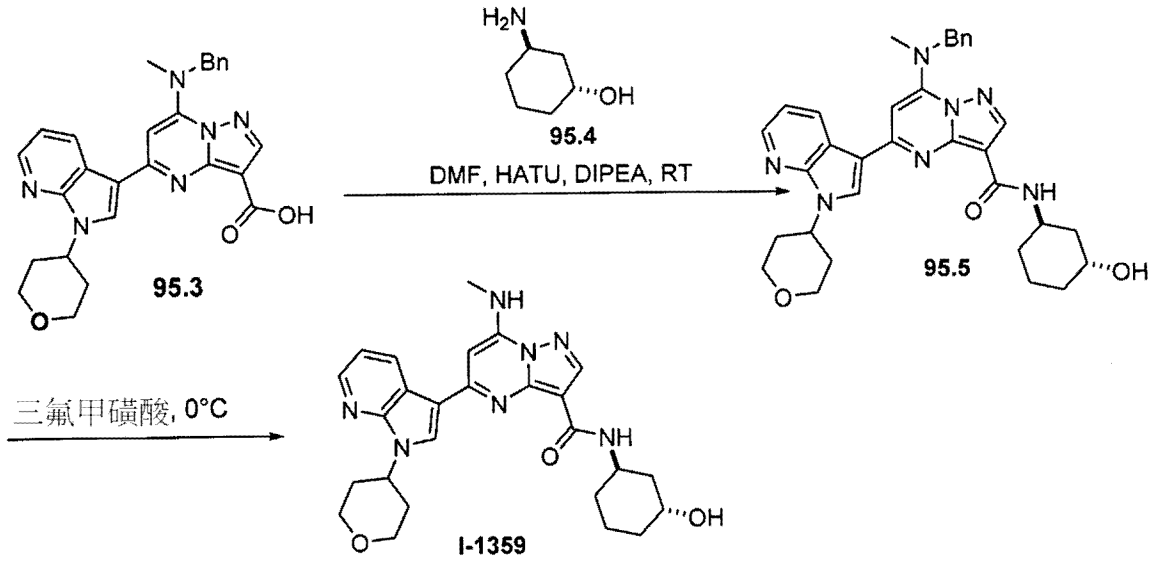
		4.20 (bs, 1H), 3.97 (bs, 1H), 3.84 (bs, 2H), 3.59-3.54 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 3.48-3.43 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.06 (bs, 1H), 1.76-1.71 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 4H), 1.23-1.18 (m, 2H)。
I-459	 **32.2**	MS (ES): *m/z* 412.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.51%，HPLC純度：95.08%，對掌性HPLC：50.01%及48.68%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.91 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.90 (bs, 4H), 2.92-2.90 (d, *J*=8.0Hz, 3H), 1.76-1.52 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.39-1.36 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H) .
I-496 I-497	 **32.2**	將I-459分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 412.30 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.45%，HPLC純度：99.04%，對掌性HPLC純度：99.83%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ: 8.89 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.58-7.55 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.95(s, 1H), 3.90-3.88 (m, 4H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 1.76-1.52 (m, 4H), 1.38-1.00 (m, 4H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 412.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.58%，HPLC純度：97.29%，對掌性HPLC純

		度：99.37%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.91 (m, 2H), 7.58-7.55 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.90 (s, 1H) 4.47 (s, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 4H), 2.91-2.90 (d, *J*=8.0Hz, 3H), 1.75-1.51 (m, 4H), 1.38-1.23 (m, 4H)。
I-460	 **49.2**	MS (ES): *m/z* 415.33 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.87%，HPLC純度：98.20%，對掌性HPLC：49.57% + 48.61%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.14-8.13 (m, 1H), 7.91-7.90 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.48 (s ,1H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.75 (s, 2H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 1H), 1.05-1.02(m, 1H)。
I-500 I-501	 **49.2**	將I-460分離成異構體：CHIRALPAK AD-H (250mm*4.6mm, 5μ)，含0.1% DEA之25% MEOH，3 mL/min。 FR-a：MS (ES): *m/z* 414.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.52%，HPLC純度：98.48%，對掌性HPLC：100% ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.23-8.21 (dd, *J*=6.4Hz,7.6Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.54-1.52

		(m, 1H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 1H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 414.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.01%，對掌性HPLC：99.52%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.23-8.21 (dd, *J*=6.0Hz ,7.6Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.57-7.55 (d, *J*=8.4, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.47-4.46(m ,1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 1H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 1H)。
I-919		MS (ES): *m/z* 440.23 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.01%，HPLC純度：98.24%，對掌性HPLC純度：46.35%，50.58%，1H NMR (DMSO-d6, 400MHZ)：8.96 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15-8.14 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.59-7.57 (d, *J*=7.6Hz 1H), 7.47-7.46 (d, *J*=6.8 1H), 6.31-6.27 (t, *J*=14.4Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.20-5.13 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=3.2Hz, 3H), 1.89-1.86 (d, *J*=11.2Hz, 2H) ,1.59-1.56 (m, 2H), 1.45 (m, 3H), 1.40-1.35 (d, *J*=18Hz, 6H),1.22-1.15 (m, 2H)。
I-1078 I-1079		將I-919分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)，0.1% DEA_MEOH (70-30)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 440.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.64%，HPLC純度：97.41%，對掌性HPLC純

		度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.19-8.18 (m, 2H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.31-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*= 4.8Hz, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.37-1.35 (d, *J*= 4.2Hz, 6H), 1.25-1.17 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 440.37 $[M+H]^+$，LCMS 純度：96.81%，HPLC純度：98.24%，對掌性HPLC純度：95.57%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.19-8.18 (m, 2H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.31-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*= 4.8Hz, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.37-1.35 (d, *J*= 4.2Hz, 6H), 1.25-1.17 (m, 2H)。

【0986】 合成N-(3-羥基環己基)-7-(甲基胺基)-5-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1359).



【0987】 合成化合物**95.3.** 化合物係根據**I-1048**，使用**95.4**合成，得到**95.3**. (產率：98.76%)。MS(ES): *m/z* 493.54 $[M+H]^+$。

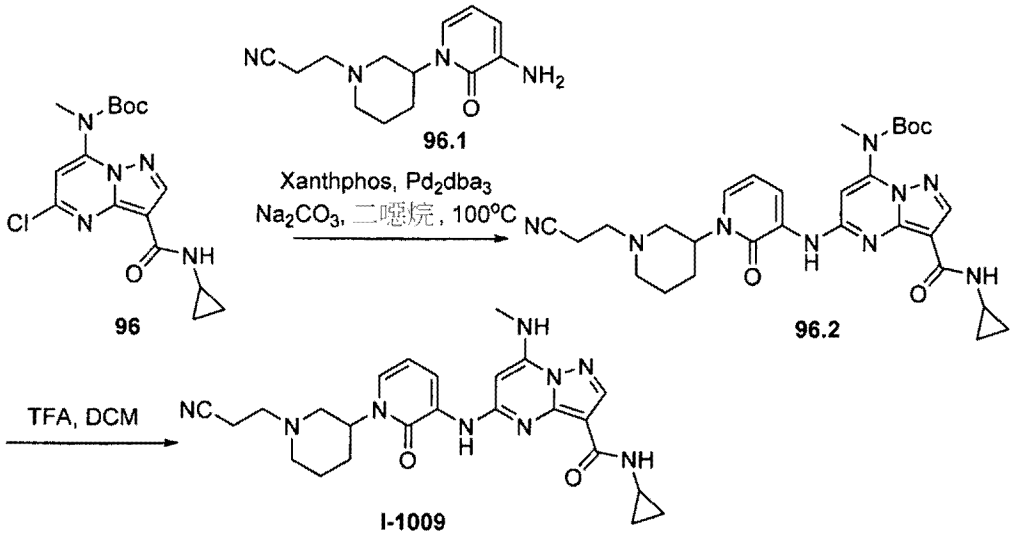
【0988】 合成化合物**95.5.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**95.5.** (0.15g，62.64%)，MS (ES): 590.70 $[M+H]^+$。

【0989】 合成化合物**I-1359.** 將**95.5** (0.040g，0.067mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)中之溶液冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(0.5mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**95.5** (0.025g，75.28%)，MS (ES): m/z 490.18 [M+H]+，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.65%，對掌性HPLC：50.40%，47.94%，1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 8.84 (s, 1H), 8.74-8.72 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25-8.24 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H) 6.79 (s, 1H), 5.12-5.06 (t, *J*=11.6Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.08-4.01 (m, 3H), 3.65-3.59 (t, *J*=11.6Hz, 2H), 3.11-3.10 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.21-2.18 (m, 3H), 2.01-

1.92 (m, 4H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.39-1.22 (m, 3H)。

【0990】 實例**96**：合成R^3係**N-(**環丙基**)**甲醯胺，R^6係氫且R^7係甲胺之化合物.

【0991】 合成**5-((1-(1-(2-**氰基乙基**)**哌啶**-3-**基**)-2-**側氧基**-1,2-**二氫吡啶**-3-**基**)**胺基**)-N-**環丙基**-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-1009).**



【0992】 合成化合物**96.** 化合物係根據實例**27 (I-127)**合成，得到**96.** (產率：57.16%)，MS (ES): *m/z* 366.82 $[M+H]^+$。

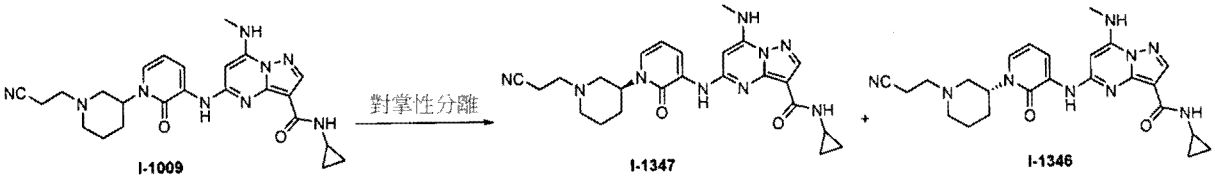
【0993】 合成化合物**96.1.** 化合物係根據實例**108 (I-912)**合成，得到**96.1.** (產率：42.59%)，MS (ES): *m/z* 247.15 $[M+H]^+$。

【0994】 合成化合物**96.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**96.2.** (0.092g，48.72%)，MS (ES): 576.30 $[M+H]^+$。

【0995】 合成化合物**I-1009.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1009** (0.078g，98.68%)，MS (ES): 476.32 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：95.34%，對掌性HPLC：46.67%，51.35%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.37-8.36 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.86-7.85 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 7.81 (s, 1H),

5.41 (bs, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.88-2.86 (m, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.57 (bs, 1H), 1.97-1.85 (m, 4H), 1.69 (bs, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.29 (s, 1H), 0.94-0.91 (m, 1H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.52 (bs, 2H)。

【0996】 合成**(S)-5-((1-(1-(2-氰基乙基)哌啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-環丙基-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1347)**及**(R)-5-((1-(1-(2-氰基乙基)哌啶-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-環丙基-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1346).**



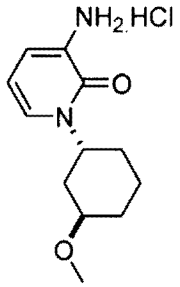
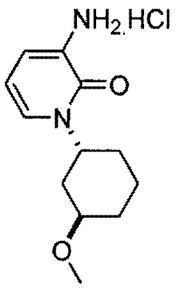
【0997】 合成化合物**I-1347**及**I1346.** 使用管柱(CHIRAL PAK OX-H_250×4.6 mm, 5μ)且以DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50)作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-1009**之異構體(0.078g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到0.028g。MS(ES): *m/z* 476.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.91%，HPLC純度：95.11%，對掌性HPLC純度：96.31%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H), 6.32 (bs, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.95 (bs, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 4H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.18 (bs, 1H), 1.82 (bs, 3H), 1.65 (bs, 1H), 1.24 (s, 2H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.49 (bs, 2H)。

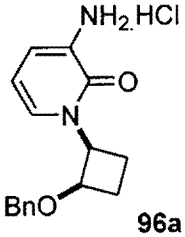
【0998】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到0.030g。MS(ES): *m/z* 476.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：94.44%，HPLC純度：95.07%，對掌性HPLC純度：95.74%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.92 (s, 1H), 8.19

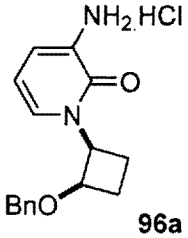
(s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.39 (bs, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.21 (bs, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 4H), 2.86-2.84 (m, 3H), 1.85 (bs, 4H), 1.33-1.32 (m, 1H), 1.23 (bs, 3H), 0.85 (bs, 1H), 0.79-0.77 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.49 (bs, 2H)。

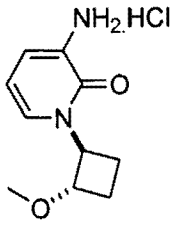
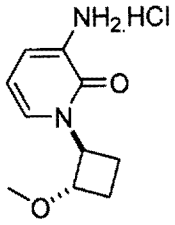
【0999】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表27**中。**表27**中之化合物係藉由與關於製備**I-1009**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中化合物**96.1**經如**表27**中所指示之試劑替代。

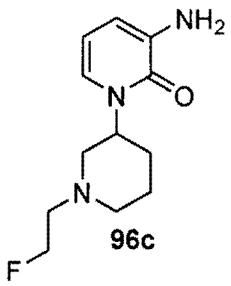
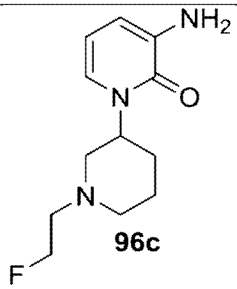
【1000】 **表27**

化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-957		MS (ES): 452.52 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.36%，對掌性HPLC：50.02%，49.97%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.47-8.45 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.33-6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.11 (bs, 1H), 3.70 (bs, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.86-2.82 (m, 1H), 1.37 (bs, 3H), 1.23 (bs, 4H), 0.87-0.84 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.47 (bs, 2H)。
I-1025 I-1026		在移除BOC之前，將對應於96.2至I-957途徑中之中間物分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50) ，4 mL/min。 FR-a ： MS (ES): *m/z* 452.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC

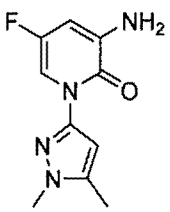
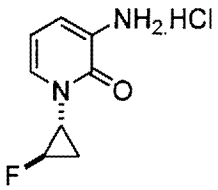
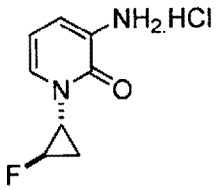
		純度：99.71%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.48-8.46 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.12 (bs, 1H), 3.72 (bs, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 4H), 1.37 (bs, 3H), 1.23 (bs, 4H), 0.87-0.84 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.52-0.49 (m, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 452.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.48-8.46 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.12 (bs, 1H), 3.72 (bs, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 4H), 1.37 (bs, 3H), 1.23 (bs, 4H), 0.87-0.84 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.52-0.49 (m, 2H)。
I-956	 96a	使用Pd/C、甲酸銨、MeOH在回流下移除苯甲基，得到I-956：MS(ES): *m/z* 410.25 $[M+H]^+$ LCMS純度：94.87%，HPLC純度：95.01%，對掌性HPLC：48.63%，49.13%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.49-7.47 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.21-5.17 (m, 2H),

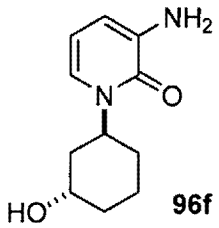
		4.53 (bs, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 1H), 1.75 (bs, 1H), 1.24 (bs, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H),0.53-0.51 (m, 2H)。
I-1103 I-1104	 96a	將 I-956 分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)，0.1% DEA_MEOH (70-30)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 410.40 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.91%，HPLC純度：95.67%，對掌性HPLC純度：99.03%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.49-7.47 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.20-5.16 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 2.91-2.85 (m, 4H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 1H), 0.83-0.74 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 410.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.18%，對掌性HPLC純度：99.15%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.49-7.47 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.20-5.16 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 2.91-2.85 (m, 4H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 1H), 0.87-0.78 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H)。

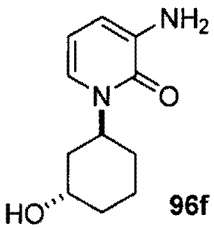
I-936	 **96b**	MS (ES): *m/z* 424.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.83%，對掌性HPLC純度：49.65%，49.69%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.58-7.57 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.89-2.88 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.34 (bs, 1H), 0.85-0.76 (m, 2H), 0.51-0.48 (m, 2H)。
I-1019 I-1020	 **96b**	將I-936分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)，0.1% DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 424.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.31%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.15 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.93-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.58-7.60 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.35-6.37 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.14-5.21 (m, 1H), 4.21-4.23 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.17-3.18 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.88-2.90(d, *J*=8Hz, 3H), 2.84-2.87 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 1.82-1.84 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.64-1.66 (t, *J*=8Hz, 1H), 0.80-0.82 (m, 1H), 0.50-0.52 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 424.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC

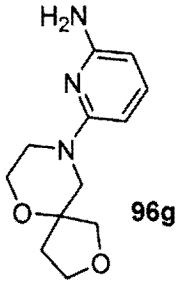
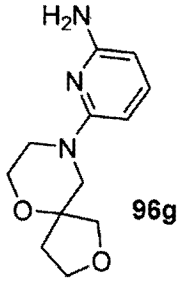
		純度：98.33%，對掌性HPLC純度：99.71% ，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.15 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.93-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.58-7.60 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.35-6.37 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.14-5.21 (m, 1H), 4.21-4.23 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.17-3.18 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.88-2.90(d, *J*=8Hz, 3H), 2.84-2.87 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 1.82-1.84 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.64-1.66 (t, *J*=8Hz, 1H), 0.80-0.82 (m, 1H), 0.50-0.52 (m, 2H)。
I-848	 96c	MS (ES): 469.46 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.34%，對掌性HPLC：56.31% 43.58%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.34-6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.63-4.61 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.51-4.49 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.88-2.84 (m, 3H), 2.75-2.72 (t, *J*=4.4Hz, 1H), 2.68-2.65 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.22-2.16 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 1.81 (bs, 1H), 1.77 (bs, 1H), 1.66 (bs, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.52-0.50 (m, 2H)。
I-880 I-881	 96c	將I-848分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)，0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)。 FR-a ： MS(ES): *m/z* 469.37

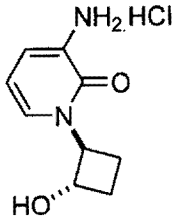
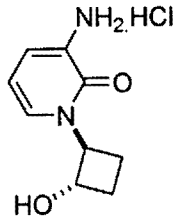
		$[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.32%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.34-6.31 (t, *J*= 7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.64-4.61 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.52-4.49 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.97-2.84 (m, 6H), 2.75-2.73 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.68-2.65 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.22-2.17 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 1.81-1.78 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 0.82-1.77 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 469.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.09%，對掌性HPLC純度：99.80%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.60-7.59 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.34-6.31 (t, *J*= 7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.64-4.61 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.52-4.49 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 6H), 2.75-2.73 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.68-2.65 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.22-2.17 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 1.81-1.78 (m, 3H), 1.66 (s, 1H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.52-0.89 (m, 2H)。

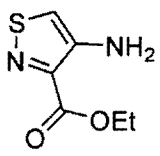
I-384	 96d	MS (ES): *m/z* 452.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.40%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.21 (s, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.00 (s, 1H), 0.75-0.74 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 0.57 (bs, 2H)。
I-788	 96e	MS (ES): *m/z* 398.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：49.13%，50.87%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.94-7.942 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.21-7.19 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.28-6.24 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.94 (bs, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 0.80-0.77 (m, 2H), 0.49 (bs, 2H)。
I-866 I-867	 96e	將I-788分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)，0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 398.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.74%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.21-7.19 (d, *J*=6.8Hz,

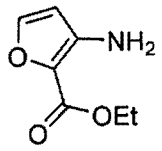
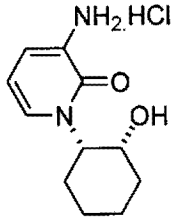
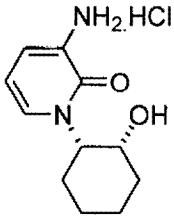
		1H), 6.28-6.25 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.94 (bs, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.50-0.47 (m, 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 398.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.80%，對掌性HPLC純度：98.45% ， ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ):): 8.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.21-7.19 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.28-6.25 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.94 (bs, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.50-0.47 (m, 2H)。
I-760	 **96f**	MS (ES): 438.37 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.20% ，HPLC純度：97.60% ，對掌性HPLC：47.98% 49.91% ， ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.84-7.83(d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=6.8Hz, 1H),6.20 (s, 1H), 5.28 (bs, 1H), 4.70 (bs, 1H), 4.15 (bs, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.94-1.87 (m, 3H), 1.62 (bs, 3H), 1.47-1.41(t, *J*=12.8Hz, 1H), 0.80-0.79 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 0.50 (bs, 2H)。

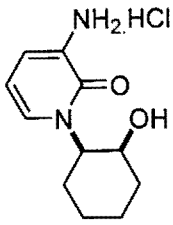
I-821 I-822	 96f	將 I-760 分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)，0.1% DEA_HEX_IPA-ACN (70-30)。 FR-a：MS(ES): *m/z* 438.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.39%，對掌性HPLC純度：99.87%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10-8.09 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.31-5.25 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.70 (bs, 1H), 4.15 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.93-1.83 (m, 4H), 1.76-1.62 (m, 3H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.52 (bs, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.60%，HPLC純度：98.69%，對掌性HPLC純度：95.31%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10-8.09 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.31-5.25 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.70 (bs, 1H), 4.15 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.88-2.84 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.76 (bs, 2H), 1.66-1.47 (m, 3H), 1.47-1.41 (m, 1H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.52 (bs, 2H)。

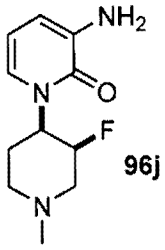
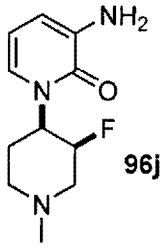
I-744		MS (ES): *m/z* 465.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.94%，HPLC純度：96.91%，對掌性HPLC：49.07%，49.20%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57-7.53 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.93-6.91 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.54-6.52 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 3.84-3.75 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.55 (bs, 3H), 3.02-3.01 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.68 (bs, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 0.77-0.76 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 0.56 (bs, 2H)。
I-827 I-828		在移除BOC之前，將對應於96.1至I-744途徑中之中間物分離成異構體：CHIRALPAK IB (250mm*4.6mm, 5μ) 及 0.1% DEA_HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 465.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.20%，HPLC純度：99.19%，對掌性HPLC：99.22^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.03 (t, *J*=4Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57-7.55 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.93-6.91 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.54-6.52 (d, J=8Hz, 2H), 3.82-3.64 (m, 6H), 3.55 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.94-2.93 (d, J=4Hz, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.05-2.03 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.24 (bs, 1H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 465.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：

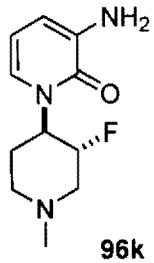
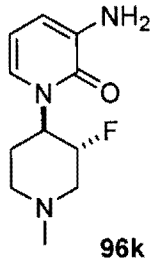
		98.68%，HPLC純度：99.25%，對掌性HPLC：98.28%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.64 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.03 (t, *J*=4Hz, 2H), 7.57-7.55 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.93-6.91 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.54-6.52 (d, J=8Hz, 2H), 3.82-3.64 (m, 6H), 3.55 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.94-2.93 (d, J=4Hz, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.05-2.03 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.24 (bs, 1H)。
I-742	 96h	MS(ES): *m/z* 410.5 $[M+H]^+$。LCMS純度：97.55%，HPLC純度：95.40%，對掌性HPLC純度：49.57%，49.78%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.12(d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.38-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.95-93 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.14-2.13 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 1.66-1.63 (d, *J*=12.8Hz, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.51(bs, 2H)。
I-801 I-802	 96h	將I-742分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min FR-a：MS(ES): *m/z* 410.5 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：99.23%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14-8.12 (d,

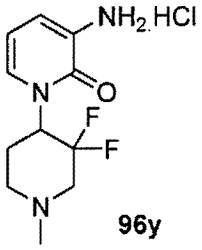
		J=6.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.38-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.95-4.93 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.14-2.13 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 1.63-1.61 (d, *J*=8Hz, 2H), 0.82-0.79 (m, 2H), 0.51 (bs, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 410.5 $[M+H]^+$。LCMS純度：95.95%，HPLC純度：95.10%，對掌性HPLC純度：99%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.65-5.63 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 4.96-4.92 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.90-2.88 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.86-2.85 (m, 1H), 2.13-2.11 (d, *J*=6.4Hz, 2H) 1.65-1.62 (d, *J*=13.2Hz, 2H), 0.79-0.78 (m, 2H), 0.50 (bs, 2H)。
I-913		在最後移除BOC之前，將乙酯轉化成N-甲基甲醯胺(THF，TMA，$MeNH_2$，70℃，DIPEA)：MS (ES): *m/z* 387.60 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.96%，HPLC純度：98.60%，對掌性HPLC：98.55%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：10.29 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.24 (s, 1H), 0.76-0.53 (m, 4H)。

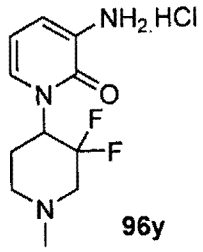
I-887		在最後移除BOC之前，將乙酯轉化成N-甲基甲醯胺(THF，TMA，$MeNH_2$，70℃，DIPEA)：MS (ES): *m/z* 370.33 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.36%，HPLC純度：98.89%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.35 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.79-2.78 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.24 (s, 1H), 0.79-0.72 (m, 2H), 0.54-0.52 (m, 2H)。
I-671	 **96i**	MS (ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.11%，HPLC純度：95.03%，對掌性HPLC：48.07：48.72%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.31-6.27 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.84-4.81 (d, *J*= 12.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4 Hz, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 5H), 0.80-0.79 (m, 2H), 0.51 (bs, 2H)。
I-878 I-879	 **96i**	將I-671分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 438.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.70%，HPLC純度：95.00%，對掌性HPLC純度：98.76%，^1H NMR (DMSO-d_6,

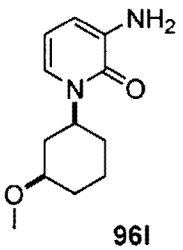
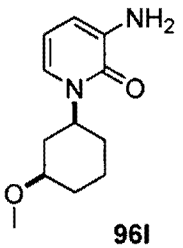
		400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.31-6.27 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.84-4.81 (d, *J*=12.8Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.91-2.85 (m, 3H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 3H), 1.62-1.45 (m, 4H), 0.81-0.79 (m, 2H), 0.51 (s, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.11%，HPLC純度：95.00%，對掌性HPLC純度：95.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.31-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.92-4.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 4.84-4.81 (d, *J*=13.2Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.66-1.46 (m, 4H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.53 (bs, 2H)。
I-989	 **96bb**	MS (ES): *m/z* 452.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.43%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.40-7.38 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.32-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.90-4.87 (d, *J*=12.8Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.88-2.84 (m,

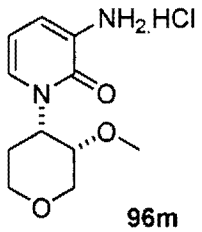
		1H), 2.10 (bs, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.59 (bs, 1H), 1.47 (bs, 4H), 0.81-0.80 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 0.48 (bs, 2H)。
I-627	 96j	MS(ES): *m/z* 455.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：99.54%，對掌性HPLC純度：49.64%，49.66%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.20-8.17 (t, *J*=6Hz, 2H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.83 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.39-7.37 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.38-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.18-3.17 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 2.86-2.74 (d, *J*=3.6Hz, 2H), 1.88 (bs, 1H), 1.27-1.18 (m, 3H), 0.80-0.78 (d, *J*=5.6Hz, 3H), 0.50 (bs, 2H)。
I-687 I-688	 96j	將I-627分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及0.1% DEA，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 455.3 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.37%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.20-8.17 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 7.94-93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.39-7.37 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.38-6.35 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.18-3.17 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.88-2.28 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.88 (bs, 1H), 1.24 (bs, 1H), 0.81-0.77 (m, 1H), 0.52 (bs, 2H)。

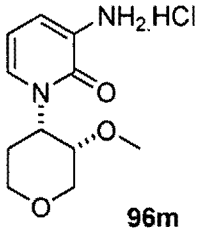
		FR-b ： MS(ES): *m/z* 455.50 $[M+H]^+$。 LCMS純度：100%，HPLC純度：99.21%，對掌性HPLC純度：100% ， NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.20-8.17 (t, *J*=6Hz, 2H), 7.93-92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.39-7.37 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.38-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.18-3.17 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.88-2.28 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.88 (bs, 1H), 1.24 (bs, 1H), 0.81-0.77 (m, 1H), 0.52 (bs, 2H)。
I-608	 96k	MS(ES): *m/z* 455.50 $[M+H]^+$。 LCMS純度：99.35%，HPLC純度：99.27% ， 對 掌 性 HPLC 純 度 ： 49.00% ， 49.74% ， NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.30-3.27 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.87 (bs, 1H), 0.82-0.77 (m, *J*=5.6Hz, 1H), 0.52-0.49 (s, 2H)。
I-685 I-686	 96k	將 I-608 分 離 成 異 構 體 ： CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ) 及0.1% DEA ，4 mL/min。 FR-a ： MS(ES): *m/z* 455.3 $[M+H]^+$ ， LCMS 純 度 ： 99.13% ， HPLC純度：99.82%，對掌性HPLC純

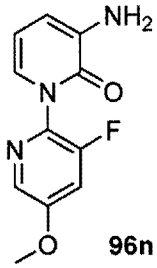
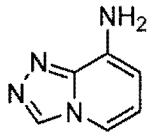
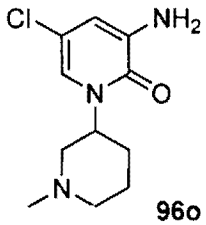
		度：98.90%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.94-7.93(d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.18 (bs, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.80-3.76 (m, *J*=4.4Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 2.86-2.85 (t, *J*=4Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.16-2.13 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 1.86 (bs, 1H), 1.05-1.04 (d, *J*=5.2Hz, 3H), 0.80-0.77 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 0.51 (bs, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 455.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：99.66%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.93-7.92(d, *J*=4Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.18 (bs, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.85-2.84 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.29 (s, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.85 (bs, 1H), 1.23-1.04 (s, 1H), 0.81-076 (m, 2H), 0.51-0.50 (d, *J*=6.8Hz, 2H)。
I-761	 96y	MS(ES): *m/z* 473.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：99.40%，對掌性HPLC純度：49.74%，50.02%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17-8.15(d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d,

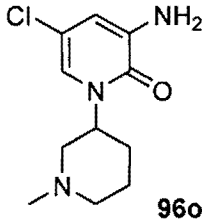
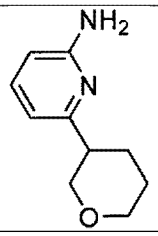
		J=3.6Hz, 1H), 7.45-7.43 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz,1H), 6.20(s, 1H), 5.49-5.43 (m, 1H), 3.24-19(t, *J*=10Hz, 1H) 2.96 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.86-2.86 (m, 2H), 2.35-2.33 (d, *J*=8Hz, 6H), 1.93 (s, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.80-0.78 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 0.51 (bs, 1H)。
I-823 I-824	 96y	將 I-761 分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含 0.1% 二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 473.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：99.08%，對掌性HPLC純度：99.36%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.43-7.42 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.32 (t, *J*=7.2Hz,1H), 6.19 (s, 1H), 5.47-5.42 (m, 1H), 3.22-3.17 (t, *J*=11.2Hz, 1H) 2.95 (bs, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.33-2.31 (m, 5H), 1.91 (s, 1H), 0.79-0.77 (d, *J*=6Hz, 2H), 0.49 (bs, 2H)。 FR-b：MS(ES): MS(ES): *m/z* 473.50 $[M+H]^+$。LCMS 純度：100%，HPLC純度：99.65%，對掌性HPLC純度：98.82%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.45-7.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz,1H), 6.20 (s, 1H), 5.47-

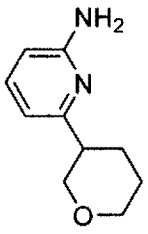
		5.42 (m, 1H), 3.23-3.18 (t, *J*=11.6Hz, 1H) 2.96 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=6Hz, 3H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 5H), 1.92(s, 1H), 0.80-0.78 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.51(bs, 2H)。
I-568	 96I	MS (ES): *m/z* 452.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.57%，對掌性HPLC：49.81%，49.83%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.87-4.80 (t, *J*=12.4Hz, 1H), 3.32 (s, 4H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 4H), 2.20-2.17 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 2.07-2.04 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.88-1.85 (d, *J*=13.2Hz, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.20-1.11(m, 2H), 0.79-0.77 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 0.52 (bs, 2H)。
I-621 I-622	 96I	將I-568分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 452.51 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：99.07%，對掌性HPLC純度：95.68%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.35-6.31 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.83 (bs,

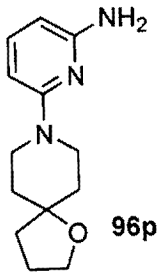
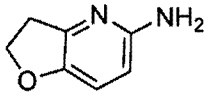
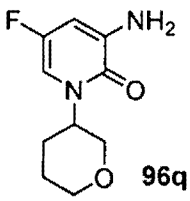
		1H), 3.28 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.19-2.17(d, *J*=10.8Hz, 1H), 2.06-2.04 (d, *J*=10Hz, 2H), 1.88-1.85 (d, *J*=13.Hz, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.60-1.14 (m, 4H), 0.82-0.77 (m, 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 452.51 $[M+H]^+$。 LCMS純度：100%，HPLC純度：990.7%，對掌性HPLC純度：95.68%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.33-6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.85-4.79 (t, *J*=12Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.18-2.15 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 2.05-2.02 (d, *J*=11.6Hz, 2H), 1.87-1.83 (d, *J*=16Hz, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.60-1.14 (m, 4H), 0.82-0.77 (m, 2H)。
I-567	 96m	MS (ES): *m/z* 454.71 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.80%，對掌性HPLC：49.82%，50.17%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.44 (bs, 1H), 6.29 (bs, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.14 (bs, 1H), 4.15 (bs, 2H), 3.25 (bs, 3H), 2.91(bs, 4H), 2.01 (bs, 2H), 1.83 (bs, 1H), 1.11(bs, 1H), 0.80 (bs, 3H), 0.51 (bs, 2H)。

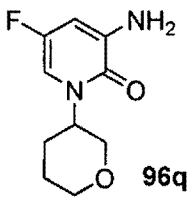
I-594 I-595	 96m	將 I-567 分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含 0.1% 二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS (ES): *m/z* 454.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.32%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.92-7.91(d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.30-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.18 (bs, 1H), 4.07-4.02 (s, (d, *J*=10.4Hz,1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.73-3.71 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.91-2.90 (t, *J*=4.8Hz, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.01-2.1.99 (m, 1H), 1.83-10.82 (d, *J*=6Hz, 1H), 1.41 (bs, 1H), 0.87-0.84 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 454.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.40%，對掌性HPLC：97.35%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.92-7.91(d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.30-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.14-5.12 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 4.07-4.02 (t, *J*=10.4Hz,1H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.71 (bs, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.01-2.1.99 (m, 1H), 1.83-10.82 (m, 1H), 1.24 (bs, 1H), 1.06-1.04 (d,

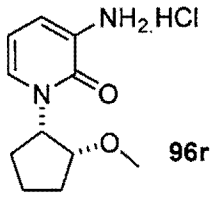
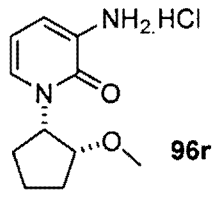
		J=6Hz, 1H), 0.87-0.84 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H)。
I-672	 96n	MS (ES): *m/z* 465.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.02%，HPLC純度：98.12%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 3H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.41-7.39 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.46-6.42 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.90-2.88 (d, *J*=4.8Hz, 4H), 0.80-0.79 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 0.53 (bs, 2H)。
I-659		MS (ES): *m/z* 364.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.41%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.85 (bs, 1H), 8.69-8.67 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (bs, 2H), 8.05-8.03 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.19-7.15 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.82 (bs, 1H), 0.75-0.74 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.42 (bs, 2H)。
I-740	 96o	MS(ES): *m/z* 471.99 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.56%，對掌性HPLC純度：50.45%，49.55%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.24-8.22 (t, *J*=3.6Hz, 2H), 8.00-7.99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.66-6.65 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.93-92 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.81-2.63 (m, 3H), 2.34-2.31 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s,1H), 1.83-1.74 (m, 3H), 1.63 (bs, 1H), 0.78-0.73 (m, 2H), 0.57 (s, 2H)。

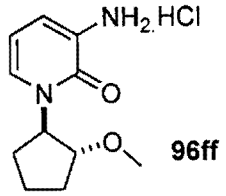
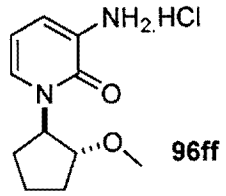
I-819 I-820	 96o	將 I-740 分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含 0.1% 二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 471.99 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.13%，對掌性HPLC純度：99.50%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.23-8.22 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65-7.64 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.92-90 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.65-2.62 (d, *J*=10.8Hz, 2H), 2.33-2.8 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 3H), 1.63(bs, 1H), 0.86-0.73 (m, 2H), 0.58-0.55 (m, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 471.99 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.19%，對掌性HPLC：99.19%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.24-8.22 (t, *J*=4Hz, 2H), 8.00-7.99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66-7.65 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 6.31(s, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.65-2.63 (d, *J*=10Hz, 2H), 2.33-2.28 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.63-1.60 (d, *J*=12.4Hz, 1H), 0.78-0.73 (m, 2H), 0.59-0.55 (m, 2H)。
I-508		MS(ES): *m/z* 408.40 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.99%，HPLC純度：99.76%，對掌性HPLC純度：49.78%，50.2%，NMR (DMSO-d_6,

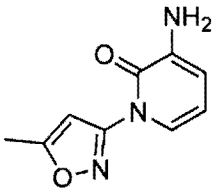
		400MHZ): 9.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07-8.06 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.97-7.96 (t, *J*=3.6Hz, 1H), 7.70-7.66 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.91-3.88 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.88-2.80 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.19-1.16 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 0.79-0.75 (m, 2H), 0.56-0.56 (m, 2H)。
I-548 I-549		將I-508分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 408.60 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.88%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.89 (s, 1H), 8.21-08 (s, 1H), 8.085 (s, 1H), 7.690 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.96-6.94 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.81 (bs, 1H), 4.02-4.00 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.91-3.88 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.05-1.91 (m, 3H), 1.67 (bs, 2H), 1.33 b(s, 2H), 0.78-0.76 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 0.56 (bs, 2H)。 FR-b：MS(ES): *mZ* 408.60 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100，對掌性HPLC純度：99.5%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.89 (s, 1H), 8.21-08 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70-7.67 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.41-4.39 (d, *J*=6.8Hz,

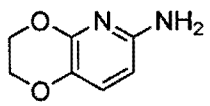
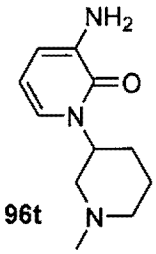
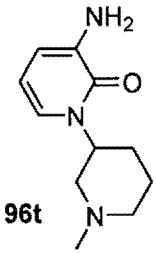
		1H), 6.96-6.946 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.02-4.00 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.91-3.88 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.08-1.89 (m, 3H), 1.67 (bs, 2H), 1.23(bs, 2H), 0.78-0.76 (d, *J*=6Hz, 2H), 0.55 (bs, 2H)。
I-655	 96p	MS(ES): *m/z* 463.61 $[M+H]^+$。LCMS純度：98.10%，HPLC純度：97.28%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.51-7.47 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.79-6.77 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.47-6.45 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 3.78-3.71(m, 4H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.73-1.69 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 1.61-1.59 (d, *J*=5.2Hz, 4H), 0.88-0.87 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 0.57 (m, 2H)。
I-631		MS (ES): *m/z* 366.30 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.55%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.81 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (bs, 2H), 7.52-7.50 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.20-7.18 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 6.06 (bs, 1H), 4.67-4.63 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 3.29-3.24 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 3.19-3.17 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 0.89-0.87 (d, *J*=8Hz, 2H), 0.48 (bs, 2H)。
I-494	 96q	MS (ES): *m/z* 442.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.95%，HPLC純度：96.51%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.10 (s, 1H), 8.28-8.27 (d,

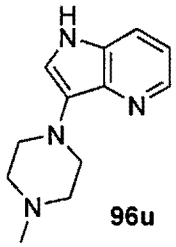
		J=2.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.87 (bs, 1H), 3.84 (bs, 2H), 3.62-3.57 (t, *J*=10Hz ,1H), 3.48-3.41 (m, 4H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 2.08-2.07 (d, *J*=4Hz, 1H), 1.11-1.07 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 0.74-0.72 (d, *J*=5.6Hz 2H), 0.54 (bs, 2H)。
I-533 I-534	 96q	將 I-494 分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含 0.1% 二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 442.29 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.19%，HPLC純度：97.47%，對掌性HPLC純度：98.99%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.12 (s, 1H), 8.27-8.26 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.62-3.57 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.49-3.44 (t, *J*=11.2Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.86-2.82 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 3H), 1.24 (bs, 1H), 0.73-0.72 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 0.53 (bs, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 442.22 $[M-H]^+$，LCMS純度：95.16%，HPLC純度：92.86%，對掌性HPLC純度：98.46%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.10 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.62-3.57 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.48-3.43 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.85-

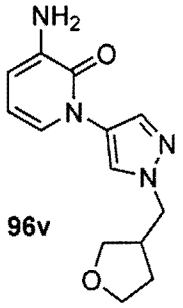
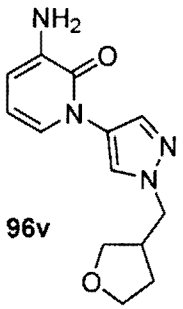
		2.81 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.95 (bs, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 0.74-0.72 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 0.54 (bs, 2H)。
I-491	 96r	MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：49.78%，50.2%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.41-7.40 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.30-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 3.91 (s, 1H) 3.04 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 4H), 1.66-1.64 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 0.81-0.78 (d, *J*=5.2Hz, 2H) 0.52-0.48 (s, 2H)。
I-524 I-525	 96r	將I-491分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：99.83%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.40-7.39 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.29-6.26 (t, *J*=6.8Hz,1H), 6.18 (s, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 3.91 (s, 1H) 3.03 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 4H), 1.65-1.63 (d, *J*=8.4Hz,1H), 0.80-

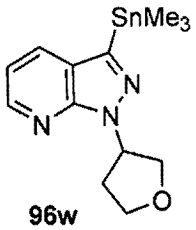
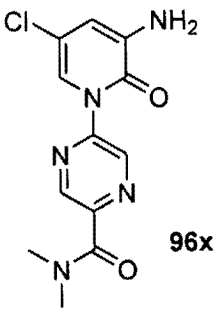
		0.77 (m, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$。 LCMS純度：100%，HPLC純度：99.89%，對掌性HPLC純度：99.43%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz,1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.40-7.39 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.29-6.26 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 3.90 (s, 1H) 3.03 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 4H), 1.63 (bs, 1H), 0.79-0.78 (m, 2H) 0.50-0.46 (m, 2H)。
I-403		MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$。 LCMS純度：95.37%，HPLC純度：98.81%，對掌性HPLC純度：46.95%，47.54%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.44-7.42 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H) 3.19 (s, 3H), 2.89-2.88 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 4H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.52-0.48 (bs, 2H)。
I-436 I-437		將I-403分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a ： MS(ES): *m/z* 438.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.30%，

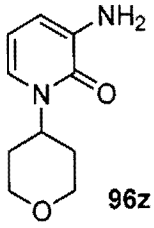
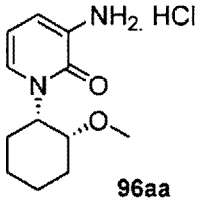
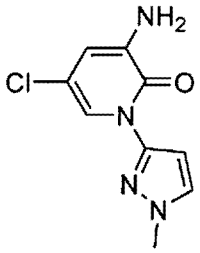
		HPLC純度：99.02%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.44-7.42 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz 1H), 6.20 (s, 1H), 5.03-4.98 (m, 1H), 4.07-4.06 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 4H), 2.11-2.10 (d, *J*=6.8Hz, 3H), 1.73-1.66 (m, 2H), 0.81-0.78 (s, 2H), 0.50 (bs, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.29%，對掌性HPLC純度：95.21%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.92-7.91(s, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.35(s, 1H), 6.33(s, 1H) 6.20 (s, 1H), 5.03-5.00 (t, *J*=6Hz,1H), 3.23 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 4H), 2.13-2.08 (m, 2H), , 1.73-1.67 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.52 (bs, 2H)。
I-162		MS(ES)：*m/z* 421.43 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 9.09 (s, 1H), 8.25-8.22 (m, 2H) ,7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz,1H), 7.82-7.81(d, *J*=4Hz, 1H), 7.62-7.60 (d, *J*=6.8Hz 1H), 6.89 (s, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.87-2.86 (m, 3H), 1.24 (s, 1H), 0.80-0.78 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 0.51 (bs, 2H)。

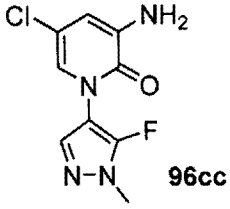
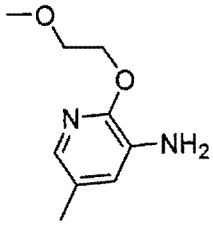
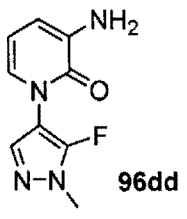
I-531	 96s	MS (ES): *m/z* 382.40 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.46%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.797 (s, 1H), 8.180 (s, 1H), 7.971-7.929 (m, 2H), 7.298 (s, 2H), 6.162 (s, 1H), 4.426-4.421 (bs, 2H), 4.254-4.245 (bs, 2H), 2.904-2.892 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.848-2.803 (m, 1H), 0.796-0.749 (m, 2H), 0.528-0.490 (m, 2H)。
I-471	 96t	MS (ES): *m/z* 437.07$[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.45%，對掌性 HPLC：48.39%，51.60% ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.59-7.58 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.34-6.30 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz 2H), 2.09 (s, 4H), 1.79-1.73 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 0.86 (s, 1H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.50 (bs, 2H)。
I-511 I-512	 96t	將 I-471 分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含 0.1% 二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 437.44 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.26%，HPLC純度：99.21%，對掌性HPLC純度：95.60%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.59-7.58 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.33-

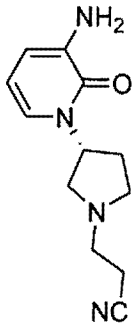
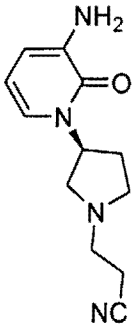
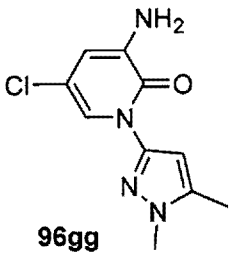
		6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.90-2.87 (d, *J*=11.2Hz, 3H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.81-2.79 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.75-1.73 (d, *J*=9.6Hz, 3H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.20-1.17 (t, *J*=7.2Hz, 1H) 1.12-1.08 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 0.81-0.80 (d, *J*=6.8Hz, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 437.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.40%，對掌性HPLC純度：98.98%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.34-6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.44 (bs, 2H), 2.90-2.87 (d, *J*=11.2Hz, 3H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.81-2.79 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.75-1.73 (d, *J*=9.6Hz, 3H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.20-1.17 (t, *J*=7.2Hz, 1H) 1.12-1.08 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 0.81-0.80 (d, *J*=6.8Hz, 2H)。
I-574	 **96u**	MS (ES): *m/z* 446.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.81%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86- 8.84 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.49- 8.48 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.85-7.83 (t, *J*=4Hz, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.44 (bs, 4H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.59 (bs,

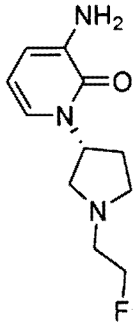
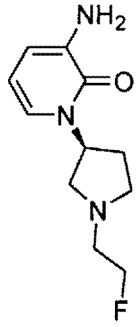
		3H), 1.56(s, 1H), 0.83-0.79 (m, 2H), 0.59-0.55 (m, 2H)。
I-444	 96v	MS (ES): m/z 490.32[M+H]$^+$。LCMS純度：96.96%，HPLC純度：96.48%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.84-7.83 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.42-6.38 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.18-4.16 (d, J=7.6Hz, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 4H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.79-0.78 (d, J=5.2Hz, 2H), 0.51 (bs, 2H)。
I-600 I-601	 96v	將I-444分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含0.1%二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 490.54 [M+H]$^+$。LCMS純度：98.76%，HPLC純度：98.04%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 7.86-7.85 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.43-6.40 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.20-4.18 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 0.87-0.80 (m,

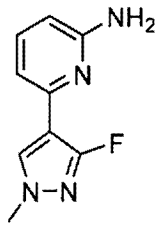
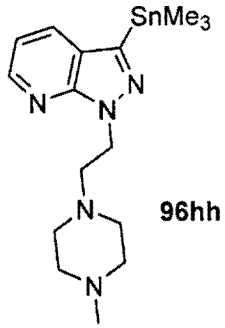
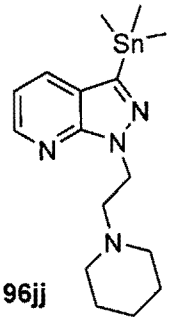
		2H), 0.53 (bs, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 490.54 $[M+H]^+$。LCMS純度：95.69%，HPLC純度：95.40%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18-8.17 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.86-7.85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.60-7.59 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.43-6.39 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.18-4.17 (*J*=7.6Hz, 2H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 2H), 0.51(bs, 2H)。
I-443	 96w	MS (ES): *m/z* 419.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.57%，對掌性HPLC：50.15：49.85%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.69 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.99-3.97 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 1.22 (bs, 2H), 0.85 (bs, 2H), 0.601 (bs, 2H)。
I-318	 96x	MS (ES): *m/z* 523.28 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.18%，對掌性HPLC純度：97.18%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.24-9.23 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06-8.05 (d, *J* =4.8Hz, 1H), 7.84-7.84 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.70-7.70 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 6.34 (s, 1H),

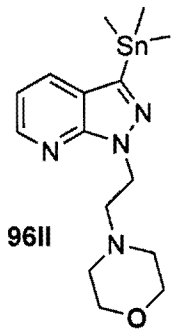
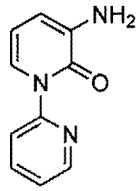
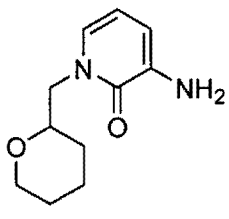
		3.09-3.05 (m, 6H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.83-2.81 (m, 1H), 0.78-0.76 (m, 2H), 0.59 (bs, 2H)。
I-329	 96z	MS (ES): *m/z* 424.20 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.46%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.35-6.33 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.02-4.00 (d, *J*=8Hz, 2H), 3.54-3.51 (t, *J*=12Hz, 2H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H)。
I-1044	 96aa	MS(ES): *m/z* 452.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.67%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 -8.12 (d, *J*= 7.6Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*= 4.8Hz, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*= 3.6Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, *J*= 6.4Hz, 1H), 6.32-6.28 (t, *J*= 7.2Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.91-4.87 (d, *J*= 13.2Hz, 1H), 3.58 (bs, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 4H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.62-1.41 (m, 4H), 0.84-0.76 (m, 2H), 0.54-0.47 (m, 2H)。
I-311		MS (ES): *m/z* 454.3 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.35%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.30-8.30(d, *J*=2Hz, 2H), 8.03-8.02 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 7.80-7.79

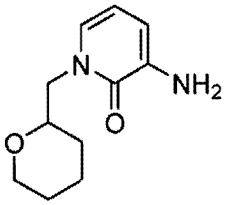
		(d, *J*=2.4Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.82-2.80 (m, 1H), 0.77-0.75 (m, 4H)。
I-955	 96cc	MS (ES): *m/z* 472.37 $[M+H]^+$ LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.20%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 9.15 (bs, 1H), 8.51-8.32 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.63 (bs, 1H), 6.31(bs, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.56 (bs, 1H), 0.77-0.75 (d, *J*=6Hz, 2H), 0.58 (bs, 2H)。
I-281		MS (ES): *m/z* 412.22 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.66%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.46-4.44 (t, *J*=8Hz, 2H), 3.68-3.67 (t, *J*=4Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 0.68-0.64 (m, 2H), 0.26-0.22 (m, 2H)。
I-808	 96dd	MS (ES): *m/z* 438.27 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.39-7.37 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.42-6.39 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.33 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 0.82-0.79 (m, 2H), 0.52 (bs, 2H)。

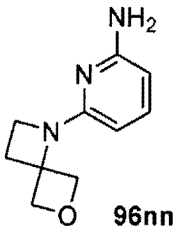
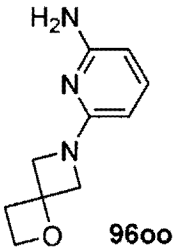
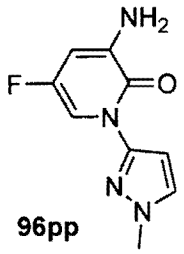
I-1012		MS (ES): *m/z* 462.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.11(d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.32 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.19-3.02 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 4H), 2.79-2.70 (m, 3H), 2.68-2.46 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.24 (bs, 2H), 0.88-0.85 (m, 1H), 0.80-0.79 (m, 1H)
I-1011		MS (ES): *m/z* 462.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.26%，HPLC純度：96.64%，對掌性HPLC純度：95.76%，^1H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.35-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz 2H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.38-2.36 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.56 (bs, 1H), 1.25 (bs, 2H), 0.86 (bs, 2H)。
I-314	 96gg	MS (ES): *m/z* 468.92 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.69%，HPLC純度：98.19%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.73-7.74 (d, *J*=2Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.75 (s, 3H),

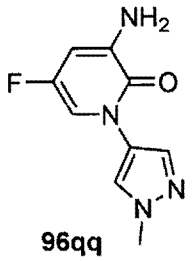
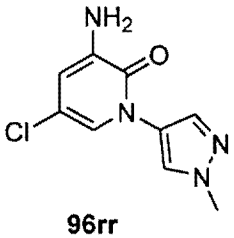
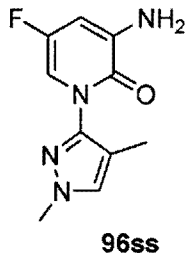
		2.89 (s, 4H), 2.30 (s, 3H), 0.76 (bs, 2H), 0.55 (bs, 2H)。
I-933		MS (ES): *m/z* 455.64 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.44%，HPLC純度：95.52%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, *J*=6Hz 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.84 (d, *J*=3.6Hz 1H), 7.64-7.62 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.40-6.36 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.48 (bs, 1H), 4.67-4.65 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.55-4.53 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 3.00-2.98 (d, *J*=8.8Hz, 3H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.75-2,71 (m, 2H), 2.47-2.31 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.25-1.24 (d, *J*=3.2Hz, 2H), 0.87-0.87 (d, *J*=2Hz, 2H)。
I-932		MS (ES): *m/z* 455.64 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.23%，HPLC純度：95.65%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.84 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.64-7.62 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.40-6.36 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.48 (bs, 1H), 4.67-4.65 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.55-4.53 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.17-3.12 (m, 1H), 3.00-2.98 (d, *J*=8.8Hz, 3H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.75-2,71 (m, 2H), 2.47-2.31 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.25-1.24 (d, J=3.2Hz, 2H), 0.87-0.87 (d, *J*=2Hz, 2H)。

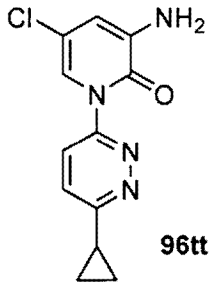
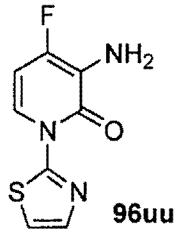
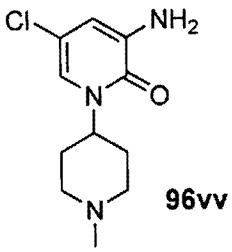
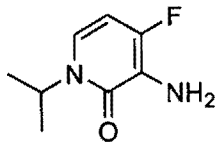
I-859		MS (ES): *m/z* 422.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.51%，HPLC純度：95.98%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.92 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80-7.76 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.39-7.36 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.20-7.18 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.86 (bs, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.85-2.82 (m, 1H), 1.24 (s, 2H), 0.80-0.76 (m, 2H)。
I-479	 96hh	MS (ES): *m/z* 475.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.72 (bs, 2H), 8.56-8.54 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.20-8.19 (d, *J*=3.2Hz, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.73-4.70 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 3.10-3.09 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.94-2.88 (m, 3H), 2.26 (bs, 4H), 2.12 (s, 4H), 0.85-0.83 (d, *J*=6.4Hz, 3H), 0.62 (bs, 2H)。
I-457	 96jj	MS (ES): *m/z* 460.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.75%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.68 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.43 (bs, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.71 (bs, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.92-2.86 (bs, 3H), 2.36 (bs, 4H), 1.41-1.35 (m, 6H), 0.87-0.85 (m, 2H) 0.64-0.60 (m, 2H)。

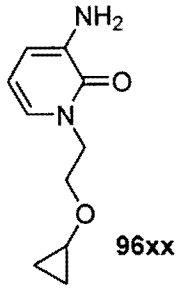
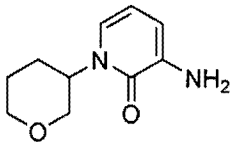
I-455	 96ll	MS (ES): *m/z* 462.22 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.69-8.67 (d, *J*=5.6Hz 2H), 8.55-8.54 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.44-7.41 (t, *J*=12Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.75-4.71 (t, *J*=12.8Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.91-2.80 (t, *J*=12.4Hz, 3H), 1.11.1.08 (m, 1H), 0.91-0.90 (m, 2H) 0.76-0.74 (m, 2H)。
I-680		MS (ES): *m/z* 417.33 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.37%，HPLC純度：99.25%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 9.01 (s, 1H), 8.65-8.64 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=4.0Hz, 1H) 8.21 (s, 2H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.0Hz, 2H), 7.86-7.84 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 6.46-6.42 (t, *J*=8.0, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 0.80-0.79 (d, *J*=4.0Hz, 2H), 0.54-0.52 (m, 2H)。
I-364	 96mm	MS (ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.67%，對掌性 HPLC 純度：49.58%+50.41%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.90-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d *J*=3.6Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.27-6.23 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.67-3.65 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.27-3.25 (bs, 1H), 2.90-2.83 (m, 4H),

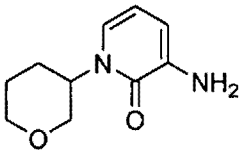
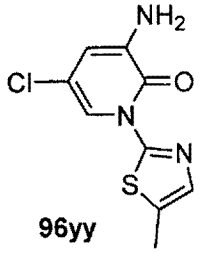
		1.79 (bs, 1H), 1.62-1.59 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 1.46 (bs, 2H), 1.28-1.23 (t, *J*=12Hz, 2H), 0.81-0.78 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 0.31-0.47 (m, 2H)。
I-412 I-413	 96mm	將 I-364 分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含 0.1% 二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 438.2 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.90-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.30-7.29 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.27-6.23 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.67-3.65 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 4H), 1.79 (bs, 1H), 1.62-1.59 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 1.45 (bs, 3H), 1.28-1.23 (m, 1H), 0.81-0.78 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.3 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：97.8%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.30-7.29 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.27-6.23 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.89-2.82

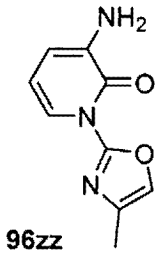
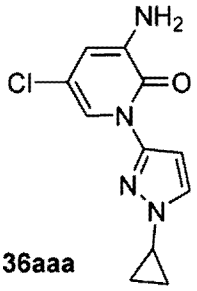
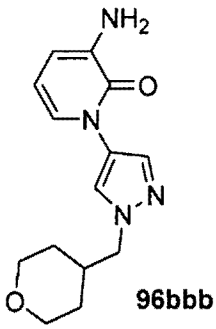
		(m, 4H), 1.79 (bs, 1H), 1.62-1.59 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 1.46 (bs, 3H), 1.28-1.23 (m, 1H), 0.80-0.76 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H)。
I-708	 96nn	MS (ES): *m/z* 421.27[M+H]$^+$，LCMS純度：99.66%，HPLC純度：99.48%，^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHZ): 9.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=3.2Hz, 2H), 7.58-7.54 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.88-6.86 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.75 (bs, 1H), 6.35-6.33(d, *J*=8Hz, 1H), 5.26-5.25 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 4.67-4.65 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 3.88-3.84 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 3.19-3.17 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.95-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.69 (bs, 1H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.57 (bs, 2H)。
I-618	 96oo	MS(ES): *m/z* 421.48 [M+H]$^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.77%，NMR (DMSO-d$_6$, 400MHZ): 9.64 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.50-7.46 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.03-6.01 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.47-4.44 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 4.24-4.22 (d, *J*=9.2Hz, 2H), 2.97-2.82 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 0.77-0.75 (d, *J*=14Hz, 2H), 0.56 (bs, 2H)。
I-378	 96pp	MS (ES): *m/z* 438.44 [M+H]$^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.61%，^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHZ): 9.22 (s, 1H), 8.36-8.33 (dd, *J*=2.8Hz,9.6Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.66-7.65 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 6.82-6.81 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 6.35 (s, 1H),

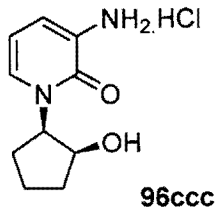
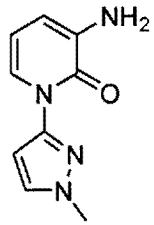
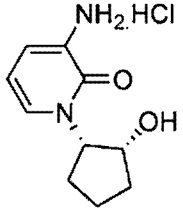
		3.90 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.86-2.84 (m, 1H), 0.75-0.73 (m, 2H), 0.56 (s, 2H)。
I-380	 96qq	MS (ES): *m/z* 438.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.24%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.21 (s, 1H), 8.36-8.33 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.03-8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68-7.68 (d, *J*=3.2Hz 1H), 6.36 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 3H), 2.51 (s, 1H), 0.75-0.74 (d, *J*=5.6Hz ,2H), 0.57 (bs, 2H)。
I-310	 96rr	MS (ES): *m/z* 454.89 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.64%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.15(s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29-8.28 (m, 2H), 8.06-8.05 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.92-2.91 (m, 3H), 2.89-2.87 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 2H), 1.04-0.96 (m, 1H), 1.06-1.05 (m, 1H)。
I-431	 96ss	MS (ES): *m/z* 452.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.83%，HPLC純度：96.58%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81-8.79 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.04-3.03 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.82-2.79 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 0.76-0.75 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 0.53 (bs, 2H)。

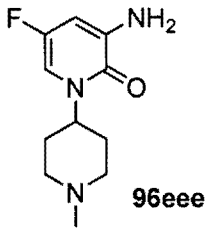
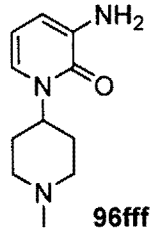
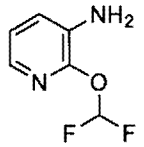
I-333	 96tt	MS (ES): *m/z* 492.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.69%，HPLC純度：97.92%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.17 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.82-7.781 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.91 (bs, 3H), 2.81 (bs, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.19-1.15 (m, 4H), 0.77-0.76 (m, 2H), 0.59 (bs, 2H)。
I-581	 96uu	MS (ES): *m/z* 441.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.09%，HPLC純度：97.46%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.09 (s, 1H), 8.91-8.86 (t, *J*= 8.0Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.86-7.84 (d, *J*= 3.6Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.71-7.70 (d, *J*= 3.2Hz, 1H), 6.93-6.89 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 5.71(s, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 0.58-0.53 (m, 2H), 0.12 (bs, 2H)。
I-883	 96vv	MS (ES): *m/z* 471.60 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.30%，HPLC純度：98.75%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.01 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01-8.00 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.66-7.65 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.62-7.61 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.19-3.17 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.95 (bs, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 4H), 1.77 (bs, 2H), 0.78-0.77 (m, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H)。
I-623	 96ww	MS (ES): *m/z* 400.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.27%，HPLC純度：97.95%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H),

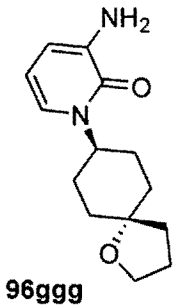
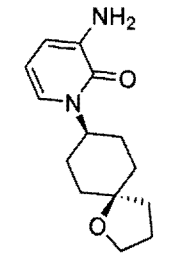
		7.91-7.83 (m, 3H), 6.55-6.50 (t, *J*= 7.6Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.10-5.07 (t, *J*= 6.4Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*= 4.4Hz, 3H), 2.73 (bs, 1H), 1.37-1.35 (d, *J*= 6.4Hz, 6H), 0.66 (bs, 2H), 0.22 (bs, 2H)。
I-453	 96xx	MS (ES): *m/z* 424.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.92%，HPLC純度：95.02%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14-8.13 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 6.29-6.25 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.17-4.14 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 3.76-3.73 (t, *J*=10.4Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.89-2.84 (m, 4H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.49 (bs, 2H), 0.41 (bs, 4H)。
I-313	 中間物A	MS (ES): *m/z* 424.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.21%，HPLC純度：97.58%，對掌性HPLC：(50%)，(40%)，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, J=2.8Hz,1H), 7.55-7.53 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.35-6.32 (t, *J*=14.4Hz,1H), 6.21 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.60-3.55(m, 1H), 3.49-3.44(m, 1H), 3.18-3.17 (d, *J*=5.2Hz,1H), 2.90-2.89 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.56 (s, 1H), 0.80-0.078 (d, J=6Hz, 2H), 0.50 (bs, 2H)。

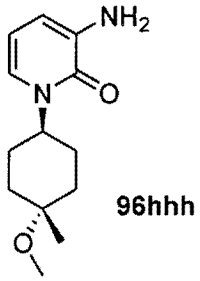
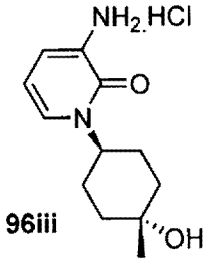
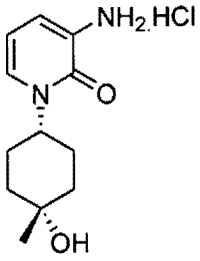
I-351 I-352	 中間物A	將 I-313 分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，含 0.1% 二乙胺之甲醇，4 mL/min。 FR-a：MS (ES): *m/z* 424.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.84%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.34-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 3H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.10-1.07 (t, 1H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.76 (bs, 1H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 424.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.90%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.34-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 3H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.10-1.07 (t, *J*=12Hz, 1H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.76 (bs, 1H)。
I-322	 96yy	MS (ES): *m/z* 471.94 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^1H NMR (CDCl3, 400MHZ): 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.30 (s, 1H) 5.81(s, 3H),

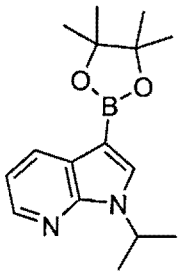
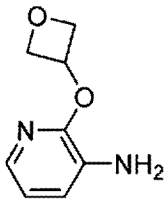
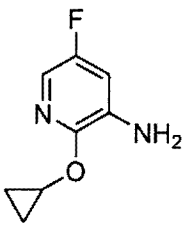
		3.26 (s, 3H), 2.83(s, 1H), 2.64(s, 3H), 0.97-0.95 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 0.74 (bs, 2H)。
I-368	 96zz	MS (ES): *m/z* 421.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.87%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.48-7.46 (dd, *J*=1.6Hz, *J*=5.2Hz, 1H), 6.45-6.41 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.90-2.87 (m, 3H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H)。
I-331	 36aaa	MS (ES): *m/z* 480.21 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.89%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.17 (s, 1H), 8.30-8.29 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.956-7.951 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.67-7.66 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.77-6.76 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.82-2.78 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 2H), 1.03-0.98 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H), 0.59-0.55 (m, 2H)。
I-406	 96bbb	MS (ES): *m/z* 504.57 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：93.37%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.0Hz, 2H), 7.84-7.83 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.41-6.38 (t, 1H), 6.21(s,

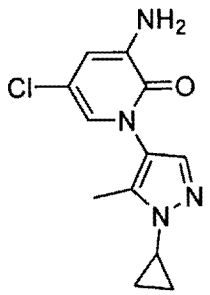
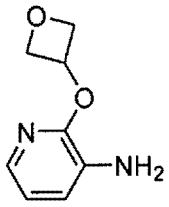
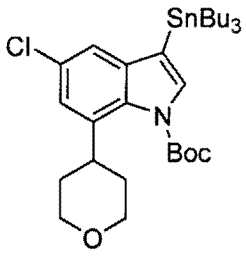
		1H), 4.08-4.07 (d, *J*=4.0Hz, 2H), 3.85-3.83 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.09-2.08 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 1.45-1.42 (d, *J*=12.0Hz, 2H), 1.31-1.22(m, 2H), 0.81-.077 (m, 2H), 0.51(bs, 2H)。
I-964	 **96ccc**	MS (ES): *m/z* 424.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.94%，HPLC純度：97.99%，對掌性HPLC：98.63%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.87-7.86 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.45-7.43 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.30-6.26 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.91-2.85 (m, 4H), 2.15-1.88 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.53-0.52 (m, 2H)。
I-294		MS (ES): *m/z* 420.38 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.47%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.69-7.67 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.756-6.751 (d, *J*=2Hz, 1H), 6.42-6.41 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.88-2.87 (m, 1H), 0.80-0.79 (m, 2H), 0.52 (bs, 2H)。
I-963	 **96ddd**	MS (ES): *m/z* 424.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.35%，HPLC純度：97.78%，對掌性HPLC：97.73%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.12 (d,

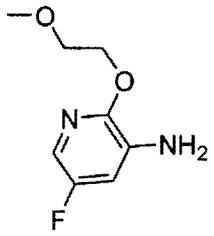
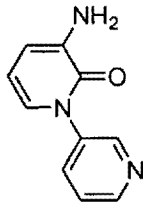
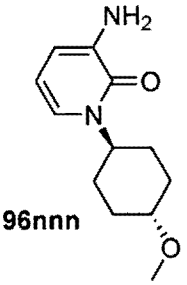
		J=6.4Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.87-7.86 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.29-6.26 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.91-2.85 (m, 4H), 2.15-1.88 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.53-0.52 (m, 2H)。
I-625	 96eee	MS (ES): *m/z* 455.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.77%，HPLC純度：98.24%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.73 (bs, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.09-2.07 (d, *J*=11.6Hz, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.12-1.09 (t, *J*=6.85Hz, 1H), 0.75-0.74 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 0.55 (bs, 2H)。
I-348	 96fff	MS(ES)：*m/z* 437.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.68%，^1H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J* =6.8Hz, 1H) , 7.90-7.89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.33-6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.78-4.75 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 2.93-2.84 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 4H), 1.76-1.73 (d, *J*=10.4Hz, 2H), 0.79-0.77 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.49 (bs, 1H)。
I-154		MS(ES)：*m/z* 390.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.89%，^1H NMR (DMSO- d_6,

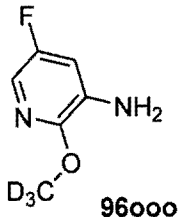
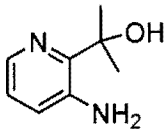
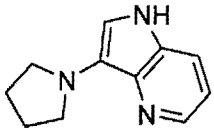
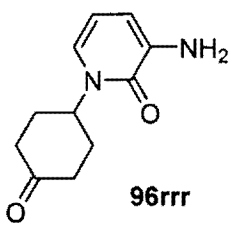
		400MHZ): 9.15 (s, 1H), 8.36-8.34 (d, *J* =8Hz, 1H) ,8.16 (s, 1H), 8.02-8.01 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.72-7.71 (d, *J*=3.6Hz 1H), 7.32-7.29 (m, 1H) , 5.87 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.76-2.76 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 0.69-0.682 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 0.30 (bs, 2H)。
I-910	 96ggg	MS (ES): *m/z* 478.87 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.27%，對掌性HPLC：99.53%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.39-7.38 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.34-6.30 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.20 (bs, 1H), 4.86-4.80 (t, *J*=12Hz, 1H), 3.79-3.75 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.91-2.84 (m, 4H), 2.19-1.23 (m, 10H), 0.88-0.85 (t, *J*=13.6Hz, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H)。
I-1109		MS (ES): 478.52 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：97.86%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.38-7.37 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.77-3.74 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 4H), 1.75 (bs, 2H), 1.58 (bs, 1H), 1.23 (bs, 4H), 0.87-0.84 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 0.79-0.76 (m, 2H), 0.51 (bs, 2H)。

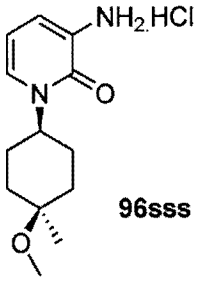
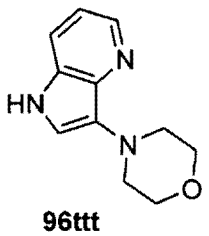
I-361		MS (ES): *m/z* 466.26 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.98%，HPLC純度：95.08%，對掌性HPLC純度：97.85%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.33-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 4H), 2.09 (s, 1H), 1.94-1.75 (m, 6H), 1.60-1.54 (m, 3H), 1.26 (s, 4H), 0.52 (bs, 2H)。
I-371		MS (ES): *m/z* 452.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.89%，HPLC純度：95.45%，對掌性HPLC純度：96.89%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.32-6.29 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 4H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 4H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.27 (bs, 4H), 0.79-0.78 (d, 2H), 0.50 (bs, 2H)。
I-414		MS (ES): *m/z* 452.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10-8.09 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.32-6.28 (t, *J*=14Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.73 (bs, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.90-2.84 (m, 4H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.70-

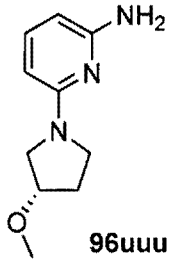
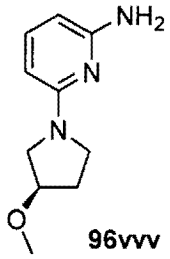
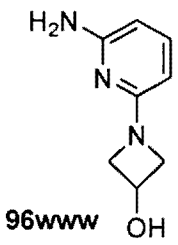
		1.68 (m, 4H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 0.78-0.77 (m, 2H), 0.55-0.45 (m, 2H)。
I-223		MS (ES): *m/z* 390.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.31%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.79 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.23-6.22 (t, *J*=4Hz, 1H), 3.13-3.11 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.96-2.93 (m, 1H), 1.60-1.58 (d, *J*=8Hz, 6H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H)。
I-228	 **96jjj**	MS (ES): *m/z* 396.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.50%，HPLC純度：95.0%，^1H NMR (MEOD-d_6, 400MHZ): 8.92-8.90 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.36-8.34 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.18-4.15 (d, *J*=12Hz, 1H), 3.96-3.93 (d, *J*=12Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 1.62 (s, 1H), 0.88-0.80 (m, 2H), 0.60-0.52 (m, 2H)。
I-274	 **96kkk**	MS (ES): *m/z* 398.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.75%，HPLC純度：97.55%，^1H NMR ($CDCL_3$-d_6, 400MHZ): 8.42 (s, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.36-6.35 (d, *J*=4Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.14-3.13 (d, *J*=4Hz, 3H), 3.00-2.96 (m, 1H), 0.96-0.65 (m, 6H), 0.71-0.67 (m, 2H)。

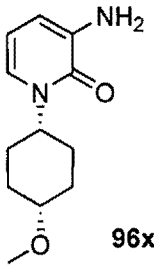
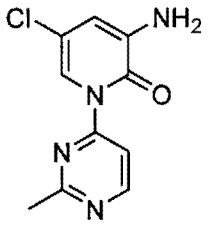
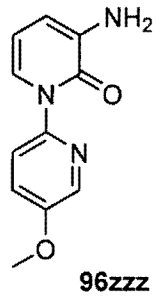
I-325		MS (ES): *m/z* 494.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.73%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01-8.00 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49-7.48 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.25 (s, 4H), 1.08-1.04 (m, 4H), 0.76-0.75 (m, 2H), 0.58 (bs, 2H)。
I-199		MS (ES): *m/z* 414.23 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.07%，HPLC純度：95.00%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.30-3.28 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.02-5.01 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.80-4.78 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.84-3.83 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.56 (s, 1H), 0.82-0.79 (m, 2H), 0.51 (bs, 2H)。
I-197	 96III	MS (ES): *m/z* 465.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.36%，HPLC純度：95.18%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 12.07 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.03-4.01 (d, *J*=8Hz, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.09-3.08 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.91-2.90 (m, 2H), 1.81 (bs, 4H), 0.83-0.81 (d, *J*=4Hz, 2H), 0.64 (bs, 2H)。

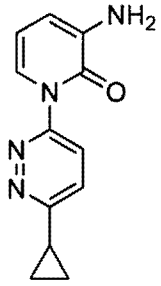
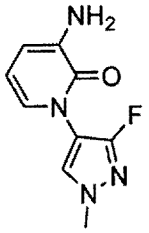
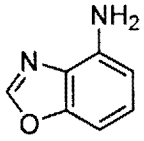
I-286		MS (ES): *m/z* 416.40 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (bs, 1H), 8.33-8.31 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.79-2.78 (d, *J*=4Hz, 1H), 0.69-0.68 (m, 2H), 0.40 (bs, 2H)。
I-747	 96mmm	MS(ES): *m/z* 417.55 $[M+H]^+$ LCMS 純度：100%，HPLC 純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 9.01 (s, 1H), 8.75-8.74 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.68-8.67 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.26-8.25 (d, *J*=4.0Hz, 1H) 8.21 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.45-6.41 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.0, 3H), 2.86 (s, 1H), 0.83-0.80 (m, 2H), 0.54 (bs, 2H)。
I-343	 96nnn	MS (ES): *m/z* 452.53 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.84%，對掌性HPLC：99.01%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.79-4.78 (m, 1H), 3.22 (s, 4H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.16-2.13 (d, *J*=10Hz, 2H), 1.80-1.77 (m, 4H), 1.33-1.23 (m, 5H), 0.79-0.77 (d, *J*=5.6Hz, 1H)。

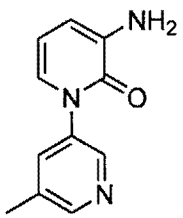
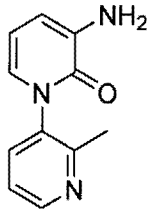
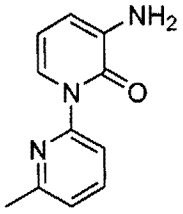
I-284	 96ooo	MS (ES): *m/z* 375.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.55%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01-8.00 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.81-2.80 (m, 1H), 0.71-0.70 (m, 2H), 0.44 (bs, 2H)。
I-306	 96ppp	MS (ES): *m/z* 382.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.15%，HPLC純度：98.78%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.34-8.33 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.25-8.24 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 7.80-7.79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.79-2.75 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 0.75-0.70 (m, 2H), 0.39-0.36 (m, 2H)。
I-552	 96qqq	MS (ES): *m/z* 417.2 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.03%，HPLC純度：98.20%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 8.82-8.81 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.46-8.42 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.50 (bs, 4H), 3.12-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.96 (bs, 4H), 1.23 (s, 1H), 0.83-0.78 (m, 2H), 0.59-0.55 (m, 2H)。
I-393	 96rrr	在移除BOC之後，使產物與乙二醇、PTSA及分子篩在回流之甲苯中反應：MS (ES) *m/z* 480.91 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.61%，HPLC純度：98.50%，^1H NMR

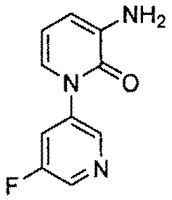
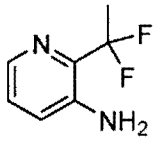
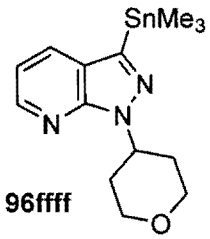
		(DMSO-d_6,400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.92-7.91(d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.40-7.38 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.89-4.83 (t, *J*=12.0Hz, 1H), 3.92-3.89 (m, 4H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.92-1.69 (m, 8H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H)。
I-359	 96sss	MS (ES): *m/z* 466.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.29%，HPLC純度：97.82%，對掌性HPLC純度：98.13%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.38-7.36 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.35-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.79 (bs, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.90-2.89 (m, 4H), 1.94-1.83 (m, 4H), 1.60-1.47 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 0.80-0.78 (d, *J*=6.0Hz, 2H), 0.50 (bs, 2H)。
I-554	 96ttt	MS (ES): *m/z* 433.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.47%，HPLC純度：98.84%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.85-8.83 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.49-8.46 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.85 (bs, 4H), 3.41 (bs, 4H), 3.12-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.92-2.87 (m, 1H), 0.79-0.77 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H)。

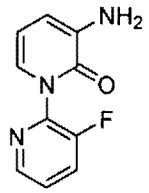
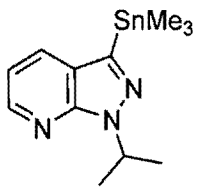
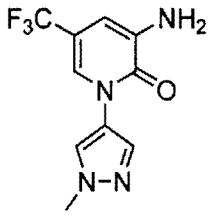
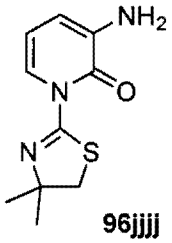
I-481	 96uuu	MS(ES): *m/z* 423.49 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.92%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 7.47-7.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.08-6.06 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.43-3.41 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.96-2.95 (d, *J*=3.2Hz, 3H), 2.83(s, 2H), 2.08 (s, 2H)。 0.77- 0.76 (d, *J*=3.2Hz, 2H), 0.58 (bs, 2H)。
I-482	 96vvv	MS(ES): *m/z* 423.49 $[M+H]^+$ LCMS純度：99.73%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 7.47-7.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.64-6.62 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.07-6.05 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.45-3.43 (d, *J*=8.Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.07 (s, 2H)。 0.78- 0.77 (m, 2H), 0.58 (d, *J*=2Hz, 2H)。
I-620	 96www	MS (ES): *m/z* 395.37 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.40%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.48 (bs, 1H), 8.33 (bs, 1H), 7.53 (bs, 1H), 6.66 (bs, 1H), 6.18 (bs, 1H), 4.61-4.59 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.31 (bs, 2H), 3.78 (bs, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.98-2.97 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.89-2.87 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 2.86-2.84 (m, 1H),

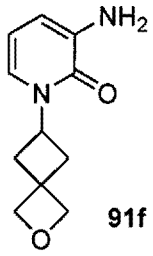
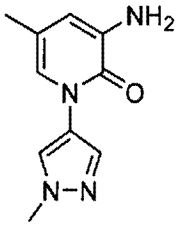
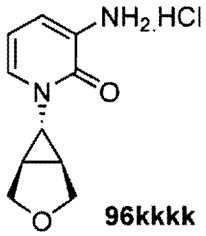
		1.24 (bs, 1H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.58 (bs, 2H), 0.49 (bs, 1H)。
I-356	 96xxx	MS (ES): *m/z* 452.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.28%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.38-7.36 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.34-6.32 (t, *J*=2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.85-4.82 (t, *J*=12Hz, 1H), 3.48 (bs, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 4H) 0.81-0.56 (m, 2H) 0.50 (bs, 2H)。
I-316	 96yyy	MS (ES): *m/z* 466.90 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.67%，HPLC純度：98.45%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.21 (s, 1H), 8.94-8.92 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.35-8.35 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05-8.35 (m, 1H), 7.98-7.96 (d, *J* =5.6Hz, 1H), 7.94-7.94 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.69-7.68 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 0.76-0.74 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 0.59-0.56 (m, 2H)。
I-264	 96zzz	MS (ES): *m/z* 447.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.43%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.32-8.31 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.77-7.75 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.65-7.63 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.53-7.52 (d,

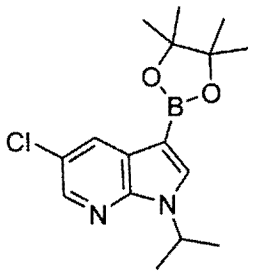
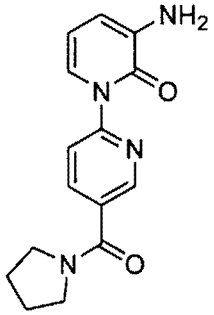
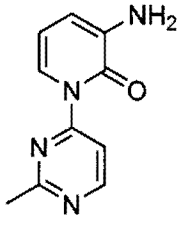
		J=4Hz, 1H), 6.43-6.42 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90-3.86 (m, 4H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.54-0.53 (m, 2H)。
I-241		MS (ES): *m/z* 458.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.66%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03-8.00 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.87-7.86 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.79-7.76 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.65-7.63 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.51-6.49 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.88-2.87 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 4H), 0.81-0.80 (m, 2H), 0.54 (bs, 2H)。
I-606	 **96aaaa**	MS (ES): *m/z* 438.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.74%，HPLC純度：97.64%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.20-8.19 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.40-6.36 (t, *J*=14.4Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 4H), 0.79-0.78 (m, 2H), 0.51-0.50 (m, 2H)。
I-591	 **96bbbb**	MS (ES): *m/z* 364.38 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.66%，HPLC純度：98.25%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.74 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.45-7.41 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 2.93 (s,,

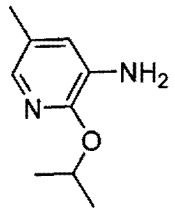
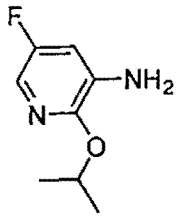
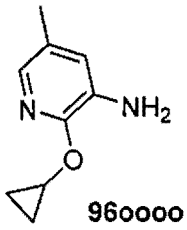
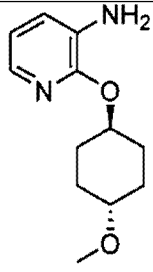
		3H), 2.80-2.76 (m, 1H), 0.72-0.68 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H)。
I-301	 96cccc	MS (ES): *m/z* 431.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.85%，HPLC純度：97.47%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00(s, 1H), 8.56-8.56 (d, *J*=2Hz, 2H), 8.26-8.21 (m, 2H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.43-7.41 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.44-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.73-3.72 (s, 1H), 2.90-2.87 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.23 (s, 1H), 0.81-0.79 (m, 2H)。
I-812		MS (ES): *m/z* 431.80 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.80%，HPLC純度：99.32%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.48-8.47 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.30-8.29 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=3.2Hz, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.35-7.33 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.46-6.42 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 0.82-0.81 (d, *J*=6Hz, 2H), 0.55 (bs, 2H)。
I-237		MS (ES): *m/z* 431.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.83%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.01 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.93-7.92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.63-7.61 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.45-6.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 0.81-0.80 (m, 2H), 0.53 (bs, 2H)。

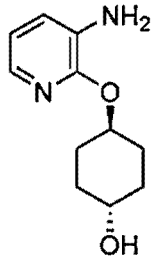
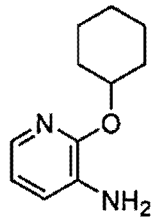
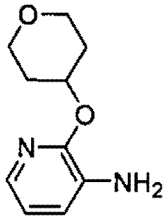
I-967	 96dddd	MS (ES): *m/z* 435.26 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：96.83%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.05 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19-8.16 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.87-7.86 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.48-6.44 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.56 (bs, 1H), 0.82-0.81 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 0.54 (bs, 2H)。
I-297	 96eeee	MS (ES): *m/z* 388.40 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：98.30%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.52-8.51 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.19-8.17 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 3H), 0.62-0.58 (m, 2H), 0.09 (bs, 2H)。
I-441	 96ffff	MS (ES): *m/z* 433.34 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：98.98%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81-8.78 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 8.67-8.66 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.28- 4.24 (m, 2H), 3.78-3.72 (t, *J*= 11.2 Hz, 2H), 3.34-3.32 (d, *J*= 4.8Hz, 3H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.01-.96 (m, 2H), 0.76 (bs, 2H)。

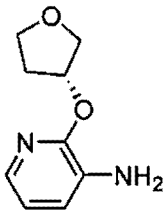
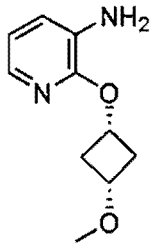
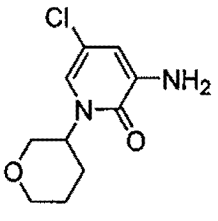
I-143	 **96gggg**	MS (ES): *m/z* 435.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.87%，HPLC純度：95.11%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80-8.79 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.61-8.59 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.78-7.77 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 7.73-7.03 (m, 2H), 7.01-6.91 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.57-6.52 (t, *J*=14.4Hz, 1H) 3.04 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.80-2.77 (m, 1H), 1.29-1.23 (bs, 3H), 0.88-0.84 (m, 1H)。
I-440	 **96hhhh**	MS (ES): *m/z* 391.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.88%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.73-8.70 (m, 2H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.39-5.38 (d, *J*= 6.6Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.95-2.93 (m, 1H), 1.71-1.58 (d, *J*= 6.4Hz, 6H), 0.87-0.85 (m, 2H), 0.63-0.61 (m, 2H)。
I-523	 **96iiii**	MS (ES): *m/z* 488.26 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.82%，HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.17 (s, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.02 (bs, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (bs, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.68 (bs, 1H), 0.69-0.68 (d, *J*=6Hz, 2H), 0.45 (bs, 2H)。
I-502	 **96jjjj**	MS (ES): *m/z* 453.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.72%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.23 (s, 1H), 8.23 (bs, 2H), 8.06 (bs, 2H), 7.87 (bs, 1H), 6.57-6.55

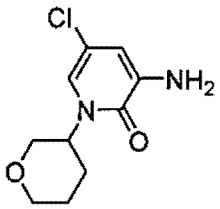
		(m, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.32 (bs, 3H), 2.99 (bs, 4H), 1.47 (s, 4H), 0.88 (bs, 3H), 0.58 (bs, 2H)。
I-550	 91f	MS(ES): *m/z* 436.39 $[M+H]^+$。LCMS純度：97.90%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.93- 7.91 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=8.0Hz, 1H) 7.47-7.45 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.0Hz, 2H), 2.86-2.85 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.68-2.56 (m, 3H), 0.81-0.78 (m, 2H), 0.50 (bs, 2H)。
I-233		MS (ES): *m/z* 434.55 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.55%，HPLC純度：99.48%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.78-0.74 (m, 2H), 0.53-0.50 (m, 2H)。
I-810	 96kkkk	MS (ES): *m/z* 422.38 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.42%，HPLC純度：97.92%，對掌性HPLC純度：99.10，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10-8.09 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.31-7.30 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 6.27-6.23 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.00-3.98

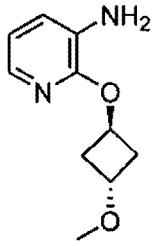
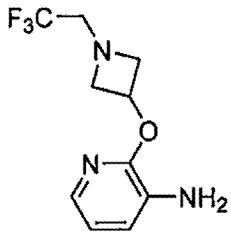
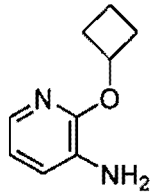
		(d, *J*=8.0Hz, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.89-2.88 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.27 (s, 2H), 0.80-0.75 (m, 2H), 0.49 (bs, 2H)。
I-252		MS (ES): *m/z* 404.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.44%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.71 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32-8.31 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19-8.18 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.18-5.15 (m, 1H), 3.12-3.11 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.95-2.92 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.58-1.57 (d, *J*=4Hz, 6H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.62 (bs, 2H)。
I-129		MS (ES): *m/z* 514.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.69%，HPLC純度：99.10%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.26-8.19 (m, 3H), 7.97-7.95 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.86-7.85 (d, *J*=3.6Hz 1H), 7.67-7.65 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz,1H), 6.23 (s, 1H), 3.53-3.51 (m, 4H), 2.92-2.87 (m, 4H), 1.89 (s, 4H), 0.81-0.80 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.53 (bs, 2H)。
I-125	 96IIII	MS(ES): *m/z* 432.24 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.43%，HPLC純度：95.01%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 9.07(s, 1H), 8.92-8.91 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.25-8.22 (m, 2H), 7.96-7.95 (d, *J*=5.6Hz, 2H) 7.84 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.52-6.49 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.72 (s, 3H), 0.86-0.85 (m, 1H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.54-0.52 (m, 2H)。

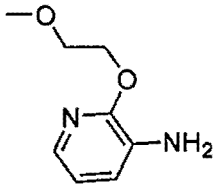
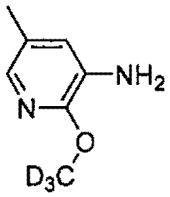
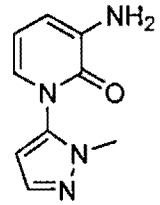
I-212	 96mmmm	MS (ES): *m/z* 396.33 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.76%，HPLC純度：98.82%，^{1}H NMR (MEOD-d_6, 400MHZ): 8.60 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.29-1.28 (d, *J*=4Hz, 6H), 0.66-0.65 (m, 2H), 0.24 (bs, 2H)。
I-209	 96nnnn	MS (ES): *m/z* 400.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.50%，HPLC純度：95.0%，^{1}H NMR (MEOD-d_6, 400MHZ): 8.72 (s, 1H), 8.33-8.31 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.72-7.71 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.80-2.79 (d, *J*=4Hz, 1H), 1.37-1.36 (d, *J*=4Hz, 6H), 0.71-0.69 (m, 2H), 0.42 (bs, 2H)。
I-277	 96oooo	MS (ES): *m/z* 394.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.53%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.67 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.78-0.64 (m, 6H), 0.28-0.24 (m, 2H)。
I-247	 96pppp	MS (ES): *m/z* 452.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.03%，HPLC純度：97.73%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.69 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14-8.012 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.93-7.92 (t, *J*=4Hz, 2H), 7.79-

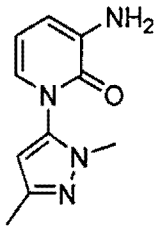
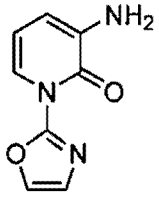
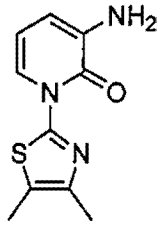
		7.78 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.11-5.06 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 4H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H), 0.70-0.66 (m, 2H), 0.32-0.29 (m, 2H)。
I-231	 **96qqqq**	MS (ES): *m/z* 438.55 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.70%，HPLC純度：97.38%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.67 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.92-7.91 (t, *J*=4Hz, 2H), 7.79-7.78 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.60-4.59 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 2H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.31 (bs, 2H)。
I-221	 **96rrrr**	MS (ES): *m/z* 422.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.76%，HPLC純度：99.59%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.67 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 3H), 1.37-1.24 (m, 4H), 0.70-0.68 (m, 2H), 0.31 (bs, 2H)。
I-173		MS (ES): *m/z* 424.24 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.00%，HPLC純度：95.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.72 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.93-7.92 (t, *J*=4Hz, 2H), 7.78-7.77 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.03-7.00 (m,

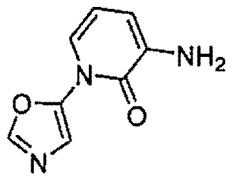
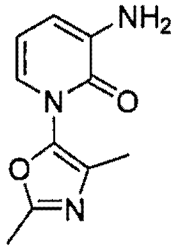
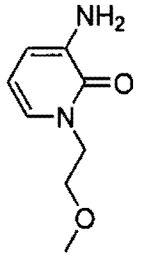
		1H), 5.87 (s, 1H), 5.31.5.17 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.50-3.48 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.24 (bs, 1H), 0.71-0.66 (m, 2H), 0.32-0.28 (m, 2H)。
I-172		MS (ES): *m/z* 410.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.51%，HPLC純度：99.38%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.74 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4Hz, 2H), 7.80-7.79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 2H), 0.71-0.69 (m, 2H), 0.34 (bs, 2H)。
I-184		MS (ES): *m/z* 424.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.98%，HPLC純度：95.08%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.79 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.89-7.87 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.02-7.01 (t, *J*=4Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 3.68-3.66 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.84-2.78 (m, 3H), 2.06-2.02 (m, 2H), 0.71-0.70 (m, 2H), 0.35 (bs, 2H)。
I-711	 96ssss	MS (ES): *m/z* 458.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.50%，對掌性HPLC：49.77%及49.80%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.24-8.23 (d,

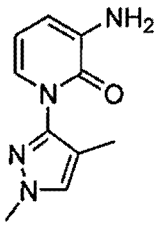
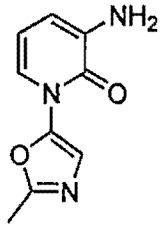
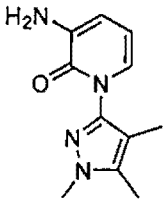
		J=4Hz, 2H), 8.01-8.00 (d, 4Hz, 1H), 7.71-7.65 (dd, *J*=2.4及2.8 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.88-4.83 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 3.85-3.80 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.51-3.48 (t, *J*=12Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, 3H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.76-1.69 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H), 0.58-0.57 (t, *J*=4.8 Hz 2H)。
I-782 I-783	 96ssss	I-711分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)及含0.1% DEA之IPA:甲醇(50:50)，4 mL/min。 FR-a ： MS(ES): *m/z* 458.61 $[M+H]^+$ ， LCMS 純 度 ： 98.71% ， HPLC純度：98.98%，對掌性HPLC純度 ： 100% ， ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=4Hz, 2H), 8.01-8.00 (d, 4Hz, 1H), 7.71-7.65 (dd, *J*=2.4及2.8 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.88-4.83 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 3.85-3.80 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.51-3.48 (t, *J*=12Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, 3H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.76-1.69 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H), 0.58-0.57 (t, *J*=4.8 Hz 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 458.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100% ， ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=4Hz, 2H), 8.01-8.00 (d, 4Hz, 1H), 7.71-7.65 (dd, *J*=2.4及2.8 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.88-4.83 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 3.85-3.80 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.68-3.63

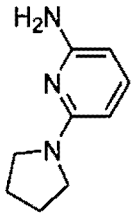
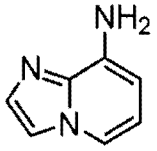
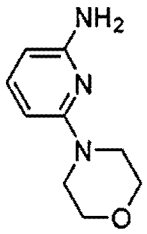
		(m, 1H), 3.51-3.48 (t, *J*=12Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, 3H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.76-1.69 (m, 2H), 0.78-0.73 (m, 2H), 0.58-0.57 (t, *J*=4.8 Hz 2H)。
I-188		MS (ES): *m/z* 424.19 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.20%，HPLC純度：95.00%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.78 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.789-7.780 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.02-7.00 (t, *J*=8Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 4H), 0.71-0.66 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H)。
I-367	 **96tttt**	MS(ES): *m/z* 477.46 $[M+H]^+$。LCMS純度：97.59%，HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.28-8.27 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87-7.86 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 4.00-3.98 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.53-5.50 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 3H) 3.07 (s, 3H), 2.85-2.83 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 2H), 0.85-0.80 (d, 2H), 0.50 (bs, 2H)。
I-169		MS (ES): *m/z* 394.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.08%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.78 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.26-5.24 (t, *J*=8Hz, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.79-

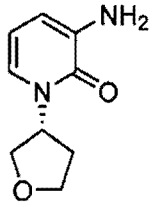
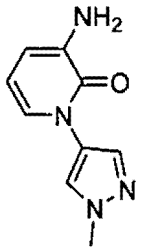
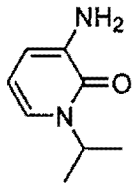
		2.76 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.14-2.12 (t, *J*=8Hz, 2H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 1H), 0.71-0.68 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 2H)。
I-218	 96uuuu	MS (ES): *m/z* 398.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.51%，HPLC純度：98.41%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.82 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.919-7.911 (m, 2H), 7.79-7.78 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.49-4.48 (t, *J*=4Hz, 2H), 3.69-3.68 (t, *J*=4Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.78-2.76 (m, 1H), 0.71-0.66 (m, 2H), 0.33 (bs, 2H)。
I-258	 96wwww	MS (ES): *m/z* 371.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.87%，HPLC純度：99.45%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 0.69-0.65 (m, 2H), 0.29-0.26 (m, 2H)。
I-327	 96vvvv	MS (ES): *m/z* 420.38 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.34%，HPLC純度：96.66%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.58-7.57 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.30-7.29 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.49-6.49 (d, *J*=2Hz, 1H), 6.45-6.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 0.81-0.79 (m, 2H), 0.53-0.52 (m, 2H)。

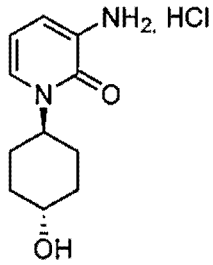
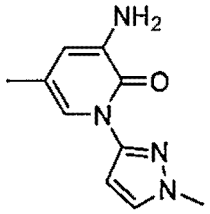
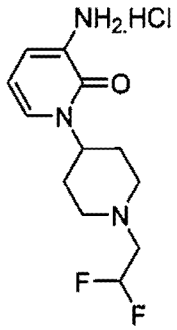
I-340	 96xxxx	MS (ES): *m/z* 434.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.48%，HPLC純度：99.71%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.29-7.27 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.44-6.40 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27-6.24 (d, *J*=12.4Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.24 (bs, 1H), 0.86-0.74 (m, 2H), 0.54-0.51 (m, 2H)。
I-715	 96yyyy	MS (ES): *m/z* 407.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：93.75%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.09 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26-8.25 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.49 (bs, 2H), 6.47-6.45 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 4H), 0.79-0.77 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.51 (bs, 2H)。
I-291	 96zzzz	MS (ES): *m/z* 451.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.85%，HPLC純度：99.78%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.28 (s, 1H), 8.44-8.43 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.37-8.36 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.63-6.61 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.47-4.45 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。

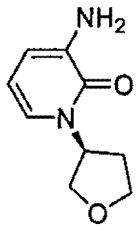
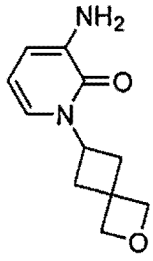
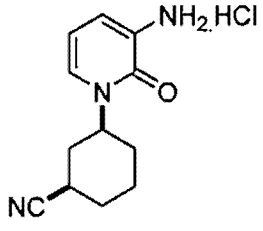
I-714	 **96aaaaa**	MS (ES): *m/z* 407.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.06%，HPLC純度：95.58%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.12 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24-8.21 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 7.98 (bs, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.57 (bs, 2H), 6.83 (bs, 1H), 6.51-6.48 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.55 (bs, 2H), 0.51 (bs, 2H)。
I-937	 **96bbbbb**	MS (ES): *m/z* 435.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.58%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.44-6.40 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.52 (bs, 2H)。
I-267	 **96ccccc**	MS(ES)：*m/z* 398.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.09%，^1H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.13 (d, *J* =1.2Hz, 1H) , 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz,1H), 7.35-7.35 (d, *J*=1.6Hz, 1H) , 7.01 (s, 1H), 6.29-6.25 (t, *J*=7.2Hz,1H), 4.19-4.16 (t, 2H), 3.66-3.63 (t, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.90-2.84 (m, 4H), 0.79-0.77 (m, 2H), 0.50-0.48 (m, 2H)。

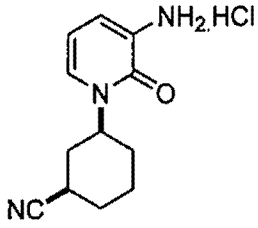
I-404	 96eeeee	MS (ES): *m/z* 434.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.57%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.23-8.20 (t, *J*=12Hz, 2H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26-7.24 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 4H), 1.91 (s, 3H), 0.80-0.79 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 0.52 (bs, 2H)。
I-717	 96fffff	MS (ES): *m/z* 421.38 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.36%，HPLC純度：98.19%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.11 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.98 (bs, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.51-6.47 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.24 (bs, 1H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.52 (bs, 2H)。
I-504	 96ggggg	MS (ES): *m/z* 448.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.81%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.23-7.22 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 0.87-0.79 (m, 2H), 0.52 (bs, 2H)。

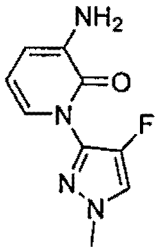
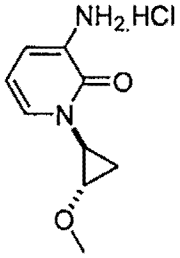
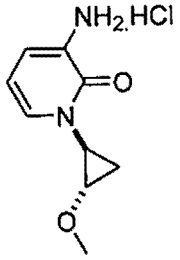
I-382	 96hhhhh	MS (ES): *m/z* 393.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.71%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05-8.04 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.61-6.59 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.06-6.04 (d, *J*=8.4Hz 1H), 3.45 (s, 4H), 3.18-3.17 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 1.96 (s, 4H), 0.79-0.75 (m, 2H), 0.59 (bs, 2H)。
I-891		MS (ES): *m/z* 363.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.10%，HPLC純度：99.14%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.57 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.87-7.86 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.91-6.87 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.24 (bs, 1H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.49 (bs, 2H)。
I-589	 96iiiii	MS (ES): *m/z* 409.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.09%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.55-7.51 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.84-6.82 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.46-6.44 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 3.72 (s ,4H), 3.84 (s, 4H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.83-2.82 (m, 1H), 0.77-0.76 (m, 2H), 0.56 (bs, 2H)。

I-203		MS (ES): *m/z* 410.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.32-7.31 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.37-6.35 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.91-3.90 (d, *J*=4Hz, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H)。
I-295	 **96jjjjj**	MS (ES): *m/z* 420.38 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.78%，HPLC純度：97.19%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.56-7.55 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.40-6.39 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.87-2.84 (m, 1H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.53-0.49 (m, 2H)。
I-394	 **96kkkkk**	MS (ES): *m/z* 382.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.75%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.46-7.45 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.35-6.31 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 3.18-3.16 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.90-2.84 (m, 4H), 1.36-1.34 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 0.81 (bs, 2H), 0.79-0.76 (m, 2H)。

I-167		MS (ES): *m/z* 438.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.67%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.33-6.31 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.71-4.70 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.54-3.53 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.86-2.83 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 1H), 1.24 (bs, 4H), 0.86-0.84 (m, 1H), 0.81-0.78 (m, 1H), 0.49 (bs, 1H)。
I-271		MS (ES): *m/z* 434.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.25%，HPLC純度：96.98%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13-8.012 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.76-6.75 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.76-0.75 (m, 2H), 0.52-0.51 (m, 2H)。
I-191		MS (ES): *m/z* 487.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.32-6.30 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.08-3.05 (d, *J*=12Hz, 2H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.85-2.77 (m, 3H),

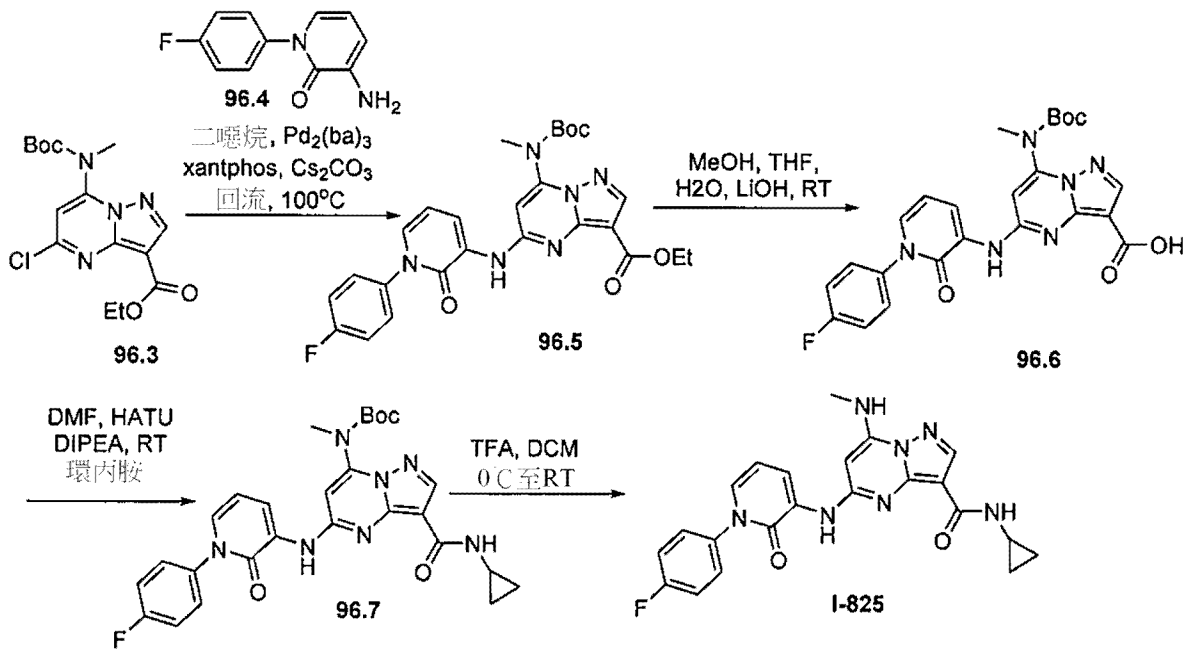
		2.39-2.33 (m, 2H), 1.95-1.92 (d, *J*=12Hz, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 0.79-0.77 (m, 2H), 0.49 (bs, 2H)。
I-202		MS (ES): *m/z* 410.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.57%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.32-7.31 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.37-6.35 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.91-3.90 (d, *J*=4Hz, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.80-0.76 (m, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H)。
I-550	 96IIIII	MS(ES): *m/z* 436.39 $[M+H]^+$. LCMS純度：97.90%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.93- 7.91 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=8.0Hz, 1H) 7.47-7.45 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.0Hz, 2H), 2.86-2.85 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.68-2.56 (m, 3H), 0.81-0.78 (m, 2H), 0.50 (bs, 2H)。
I-1361	 96mmmmm	MS (ES): *m/z* 447.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：50.35%，48.55%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 8.88 (s, 1H), 8.20-8.11 (m,

		2H), 7.93-7.83 (m, 2H), 7.50-7.48 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.36-6.20 (m, 2H), 4.86 (bs, 1H), 3.17 (bs, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 3H), 1.89 (bs, 2H), 1.76-1.71 (d, *J*=21.2Hz, 2H), 1.54 (bs, 2H), 0.80-0.79 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.50 (bs, 2H)。
I-1244 I-1245	 96mmmmm	在移除BOC之前，將對應於96.1至I-1361途徑中之中間物分離成異構體：CHIRALCEL OJ-H (250mm*4.6mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): 447.61 $[M+H]^+$ LCMS純度：99.25%，HPLC純度：99.22%，對掌性HPLC：98.70%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.35-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.06 (bs, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.87-2.83 (m, 1H), 1.76 (bs, 3H), 1.56 (bs, 3H), 1.23 (bs, 2H), 0.87-0.84 (m, 1H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.50 (bs, 2H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): 447.66 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：98.65%，對掌性HPLC：97.34%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82 (bs, 1H), 7.49-7.47 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.35-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.85 (bs,

		1H), 3.07 (bs, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.76 (bs, 3H), 1.56 (bs, 3H), 1.24 (bs, 2H), 0.86 (bs, 1H), 0.79-0.78 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.49 (bs, 2H)。
I-1275		MS (ES): *m/z* 438.71 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.34%，HPLC純度：95.44%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.36-7.35 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 6.40 (bs, 1H), 6.21(bs, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.23 (bs, 1H), 0.80-0.78 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 0.52 (bs, 2H)。
I-1271	 96nnnnn	MS (ES): 410.32 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.33%，對掌性HPLC純度：49.64%，50.35%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.27-6.23 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.54-3.53 (d, *J*=3.2Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 1.33 (bs, 1H), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.80-0.78 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.50 (bs, 2H)。
I-1228 I-1227	 96nnnnn	在移除BOC之前，將對應於96.1至I-1271途徑中之中間物分離成異構體：CHIRALCEL OJ-H (250mm*4.6mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): 410.70$[M+H]^+$ LCMS純度：100%，

		HPLC純度：97.75%，對掌性HPLC：95.92%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.27-6.23 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.33 (bs, 1H), 1.27-1.21 (m, 1H), 0.80-0.78 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.50 (bs, 2H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): 410.75 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.60%，對掌性HPLC：96.30%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.27-6.23 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.34 (bs, 1H), 1.26-1.21 (m, 1H), 0.80-0.78 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.50 (bs, 2H)。

【1001】 合成N-環丙基-5-((1-(4-氟苯基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-107).



【1002】 合成化合物**96.3.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**96.3** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【1003】 合成化合物**96.4.** 化合物係根據**I-25**合成，得到**96.4**。

【1004】 合成化合物**96.5.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**96.5** (0.370g，50.24%)。MS (ES): *m/z* 523.54 $[M+H]^+$。

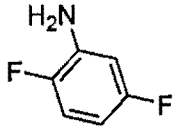
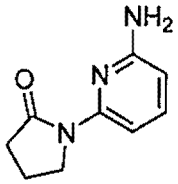
【1005】 合成化合物**96.6.** 向**96.5** (0.370g，0.708mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(12mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.297g，7.08 mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96.6** (0.260g，74.26%)。MS(ES): *m/z* 495.48 $[M+H]^+$。

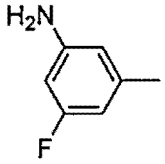
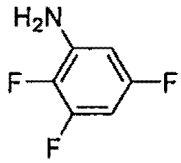
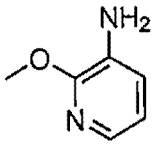
【1006】 合成化合物**96.7.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**96.7** (0.100g，71.29%)。MS (ES): *m/z* 534.56 $[M+H]^+$。

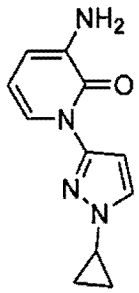
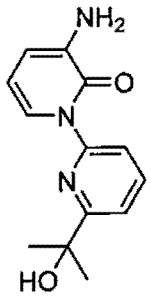
【1007】 合成化合物**I-107**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-107** (0.060g，73.86%)，MS (ES): *m/z* 434.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.32%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 6.41-6.39 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.91-2.88 (m, 4H), 0.82-0.80 (d, *J*=8Hz, 2H), 0.54 (bs, 2H)。

【1008】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表28**中。**表28**中之化合物係藉由與關於製備**I-825**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中化合物**96.4**經如**表28**中所指示之試劑替代。

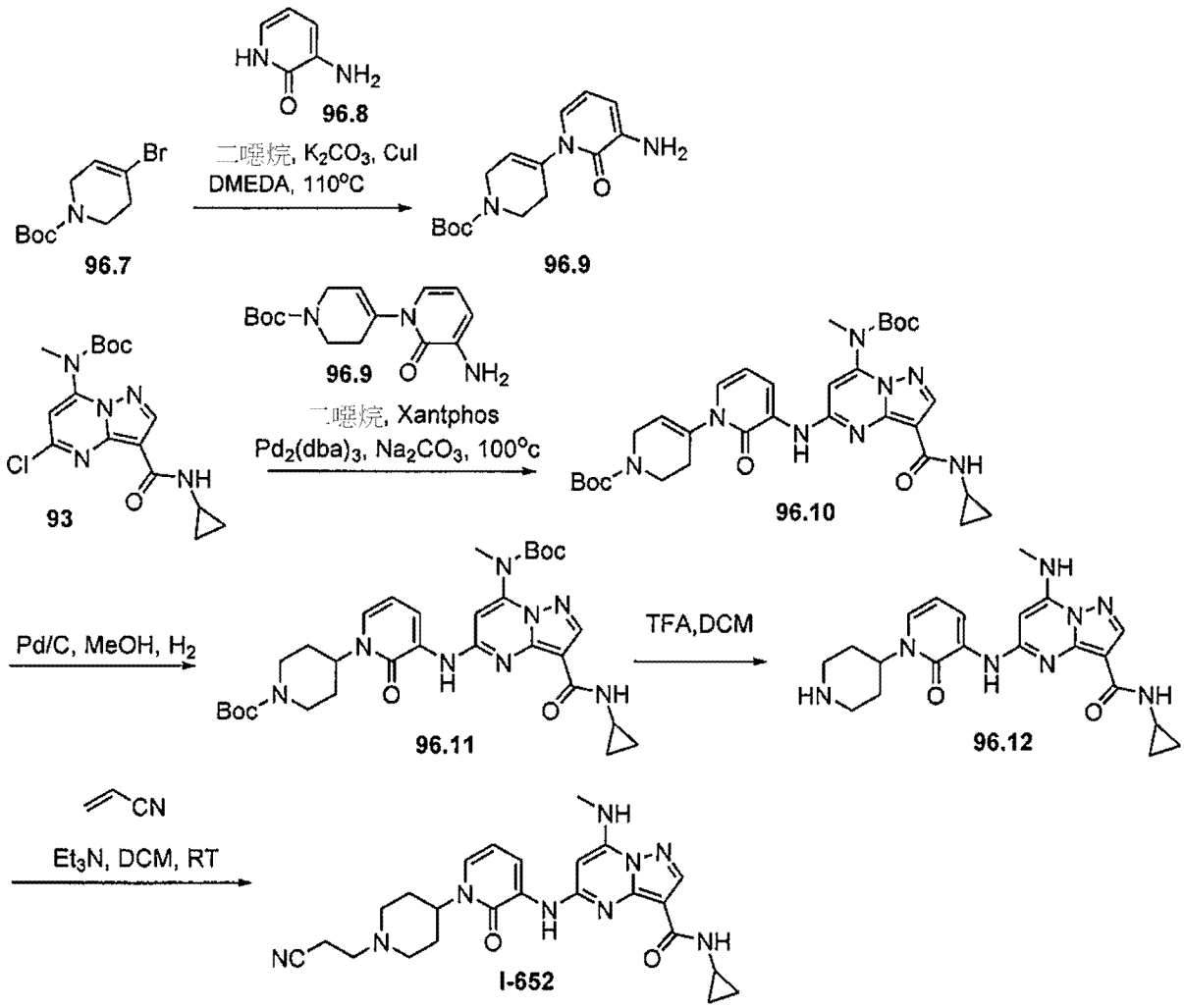
【1009】 **表28**

化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-3	 **96ii**	MS (ES): *m/z* 359.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.12%，HPLC純度：96.01%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.80 (m,1H), 7.75-7.74 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 5.80(s, 1H), 2.91-2.89(d, *J*=5.6Hz, 3H), 2.79-2.67(m, 1H), 0.69-0.65(m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H)。
I-7	 **96kk**	MS (ES): *m/z* 407.54 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.35%，HPLC純度：97.51%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 8.22 (s, 1H), 8.08-8.07 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.99-7.99 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.79-7.75 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.24-7.22 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.77 (bs, 1H), 4.14-4.10 (t, *J*=6.8Hz,

		2H), 3.19-3.18 (d, *J*=4Hz, 1H), 2.98-2.97 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.62-2.58 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.10-2.06 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 0.79-0.76 (m, 2H), 0.56 (bs, 2H)。
I-6		MS (ES): m/z 355.3 [M+H]+，LCMS純度：96.35%，HPLC純度：95.23%，1H NMR (DMSO-d6, 400MHZ): 9.61(s, 1H), 8.19(s, 1H) ,7.96-7.95 (d, *J*=4.80Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.42-7.39 (d, *J*=11.2Hz 1H), 7.02 (s, 1H), 6.73-6.71(d, *J*=9.2, 1H), 5.54 (S, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.83-2.80 (m, 1H),2.34 (s, 3H), 0.74-0.70 (m, 2H), 0.48-0.45 (m, 2H)。
I-5		MS (ES): *m/z* 377.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.61%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.59 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07-8.06 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.72-7.70 (t, *J*=5.6Hz, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.94-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.80-2.76 (m, 1H), 0.71-0.66 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H)。
I-8		MS (ES): *m/z* 354.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.92%，HPLC純度：97.7%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.16 (s, 1H),7.94-7.89 (m, 2H), 7.80-7.79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.81-2.77 (m, 1H), 0.73-0.69 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H)。

I-98		MS (ES): *m/z* 446.60 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.84-7.83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.70-7.68 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.75-6.74 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.42-6.40 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.87-2.86 (d, *J*=4Hz, 1H), 1.11-1.05 (m, 2H), 1.01-0.98 (m, 2H), 0.80-0.78 (d, *J*=8Hz, 2H), 0.51 (s, 2H)。
I-155		MS(ES)：*m/z* 475.53 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.17%，HPLC 純度：98.66%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 9.01 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz,1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.76-7.74 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.70-7.68 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.47-6.44 (t, *J*=14.4Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 2.91-2.89 (m, 3H),1.48 (s, 6H), 0.80-0.78 (m, 2H), 0.53 (bs, 2H)。

【1010】 合成5-((1-(1-(2-氰基乙基)哌啶-4-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-環丙基-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-652).



【1011】 合成化合物**96.9.** 向**96.7** (1.0g，3.81mmol，1eq)於1,4-二噁烷(50mL)中之溶液中添加**96.8** (0.545g，4.95mmol，1.3 eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.31g，9.52mmol，2.5eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.083g，0.95mmol，0.25eq)及碘化銅(0.108g，0.57mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96.9.** (0.450g，產率：40.49%)。MS (ES): *m/z* 292.1 $[M+H]^+$。

【1012】 合成化合物**93.** 化合物係根據**實例27 (I-127)**，使用化合物

96.9合成，得到**93.** (產率：57.16%)，MS (ES): *m/z* 366.82 $[M+H]^+$。

【1013】 合成化合物**96.10.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**96.10.** (0.240g，產率：70.72%)。MS (ES): *m/z* 621.3 $[M+H]^+$。

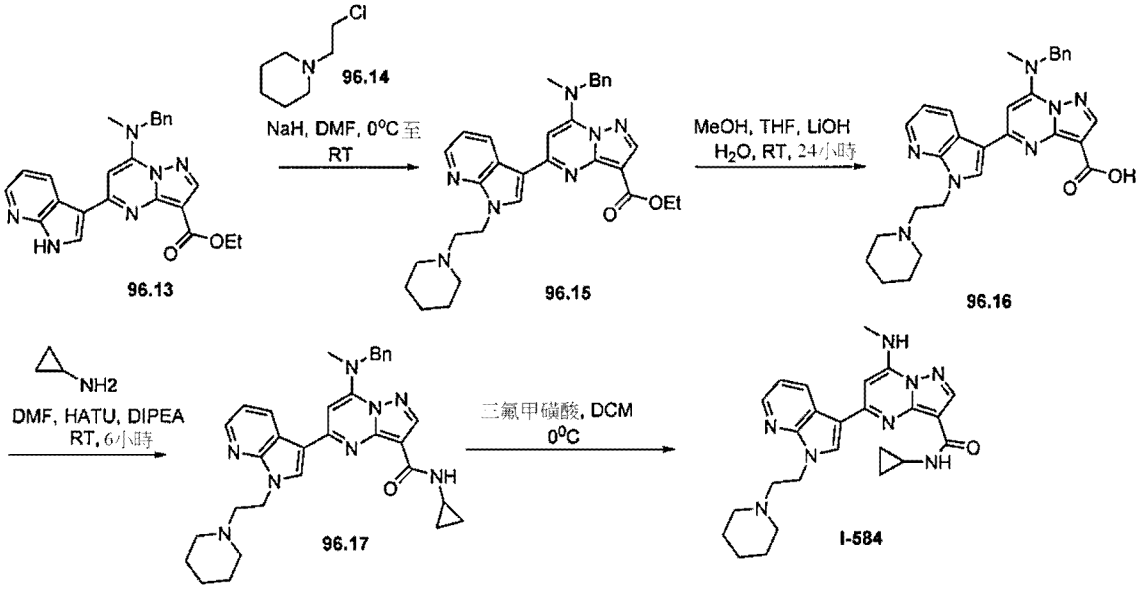
【1014】 合成化合物**96.11.** 向**96.10** (0.240g，0.38mmol，1.0eq)於甲醇(4ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.070g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在92%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**96.11.** (0.190g，78.91%)。MS (ES): *m/z* 623.3 $[M+H]^+$。

【1015】 合成化合物**96.12.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**96.12.** (0.160g，產率：93.09%)。MS (ES): *m/z* 423.2 $[M+H]^+$。

【1016】 合成化合物**I-652.** 向**96.12** (0.160g，0.37mmol，1eq)及丙烯腈(0.022g，0.43mmol，1.1eq)於二氯甲烷(10mL)中之溶液中添加三乙胺(0.074g，0.74mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**I-652** (0.035g，19.43%)。MS (ES): *m/z* 476.26 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.34.6.30 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.08-3.05 (d, *J*=10.5Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 4H), 4.72-2.66 (m, 4H), 2.25-2.19 (t, *J*=11.2Hz, 3H), 1.97-1.91

(m, 2H), 1.81-1.79 (m, 2H), 0.80-0.79 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.50 (bs, 2H)。

【1017】 合成**N-環丙基-7-(甲基胺基)-5-(1-(2-(哌啶-1-基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-584).**



【1018】 合成化合物**96.13.** 化合物係根據**I-582**，使用化合物**96.14**合成，得到**96.13** (產率：99.41%)。MS (ES): *m/z* 427.51 $[M+H]^+$。

【1019】 合成化合物**96.15.** 在0℃下，將氫化鈉(0.225g，5.6mmol，4.0eq)逐份添加至**96.13** (0.600g，1.4mmol，1.0eq)於N-N-二甲基甲醯胺(12mL)中之溶液中。在相同溫度下攪拌反應混合物20分鐘，添加**96.14** (0.780g，4.22 mmol，3.0eq)並在室溫下將混合物攪拌16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析法，在2-3%甲醇/二氯甲烷中溶離純化合物進行純化，得到純**96.15** (0.420g，54.23%)。MS (ES): *m/z* 538.51 $[M+H]^+$。

【1020】 合成化合物**96.16.** 向**96.15** (0.400g，0.744 mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(20mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.315g，7.44 mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應6小時。反應完成後，減壓濃縮反

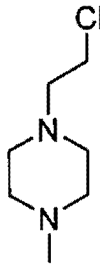
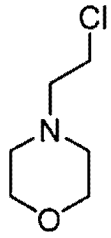
應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。過濾產物並在真空下乾燥，得到純**96.16** (370 mg，97.37%)。MS(ES): *m/z* 510.2 $[M+H]^+$。

【1021】 合成化合物**96.17.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**96.17** (0.130g，67.01%)。MS (ES): *m/z* 549 $[M+H]^+$。

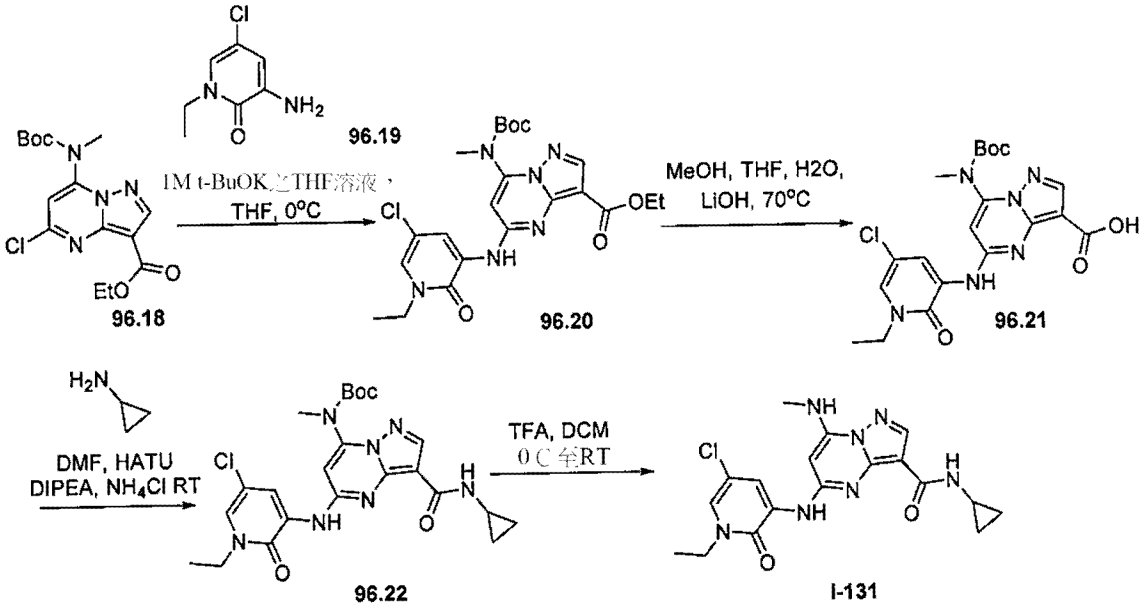
【1022】 合成化合物**I-584.** 將**96.17** (0.130g，0.236mmol，1.0eq)於1.0ml二氯甲烷中之混合物冷卻至0℃並將三氟甲磺酸(1mL)添加至其中且在相同溫度下攪拌混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-584** (0.045g，41.67%)，MS (ES): *m/z* 459.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.67-8.63 (m, 2H), 8.41-8.40 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33-8.32 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.26 (bs, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.49-4.46 (t, *J*=13.6Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.79-2.76 (t, *J*=13.2Hz, 2H), 2.52-2.46 (m, 4H), 1.48-1.46 (m, 4H), 1.40-1.37 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H)。

【1023】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表29**中。**表29**中之化合物係藉由與關於製備**I-584**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中化合物**96.14**經如**表29**中所指示之試劑替代。

【1024】 表29

化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-616		MS(ES): *m/z* 474.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.03%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.68-8.63 (m, 2H), 8.41-8.27 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.10-3.09 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.34-2.30 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (s, 1H), 0.88-0.86 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 0.63 (bs, 2H)。
I-582		MS (ES): *m/z* 461.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.08%，HPLC純度：96.19%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.67 (s, 1H), 8.63-8.61 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.40-8.39 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.26-8.25 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.50-4.47 (t, *J*=13.2Hz, 2H), 3.56-3.51 (m, 4H), 3.10-3.07 (m, 3H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 4H) 0.85-0.83 (m, 2H), 0.56-0.54 (m, 2H)。
I-477	4-碘丁烷	MS (ES): *m/z* 404.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.66%，HPLC純度：97.27%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.67 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.37-8.24 (m, 3H), 7.30 (bs, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.37 (bs, 2H), 3.10-3.09 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.94 (bs, 1H), 1.92-1.88 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H) 0.96-0.86 (m, 5H), 0.63 (bs, 2H)。

【1025】 合成**5-((5-氯-1-乙基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-環丙基-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-133).**



【1026】 合成化合物**96.18.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**96.18.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【1027】 合成化合物**96.19.** 化合物係根據**實例103 (I-35)**合成。

【1028】 合成化合物**96.20.** 在0℃下，向**96.18** (0.20g，0.56mmol，1.0eq)及**96.19** (0.11g，0.67mmol，1.2eq)於四氫呋喃(3mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(1.1mL，1.12mmol，2.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化，得到純**96.20** (0.11g，39.75%)。MS (ES): *m/z* 491.95 $[M+H]^+$。

【1029】 合成化合物**96.21.** 向**96.20** (0.11g，0.22mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(5mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.09g，2.2mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在70℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至

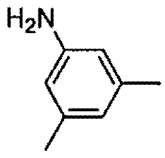
約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**96.21** (0.06g，62.67%)。MS(ES): *m/z* 463.89 $[M+H]^+$。

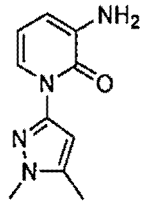
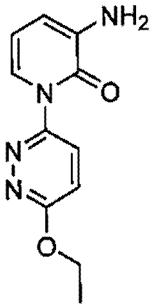
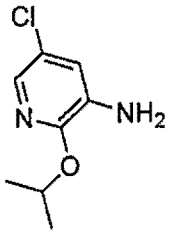
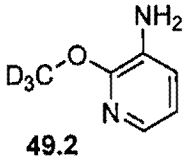
【1030】 合成化合物**96.22.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**96.22** (產率：70.97%)。MS (ES): *m/z* 402.86 $[M+H]^+$。

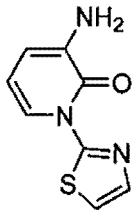
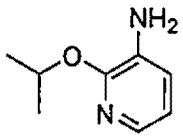
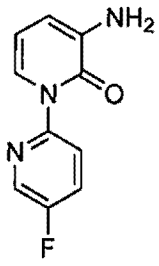
【1031】 合成化合物**I-133.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-133.** (產率：52.36%)。MS (ES): *m/z* 401.86 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.85%，HPLC純度：96.35%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 7.97-7.96 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.66-7.65 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.04-3.99 (m, 2H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.79-2.78 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H), 0.75-0.74 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 0.56 (bs, 2H)。

【1032】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表30**中。**表30**中之化合物係藉由與關於製備**I-133**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中化合物**96.19**經如**表30**中所指示之試劑替代。

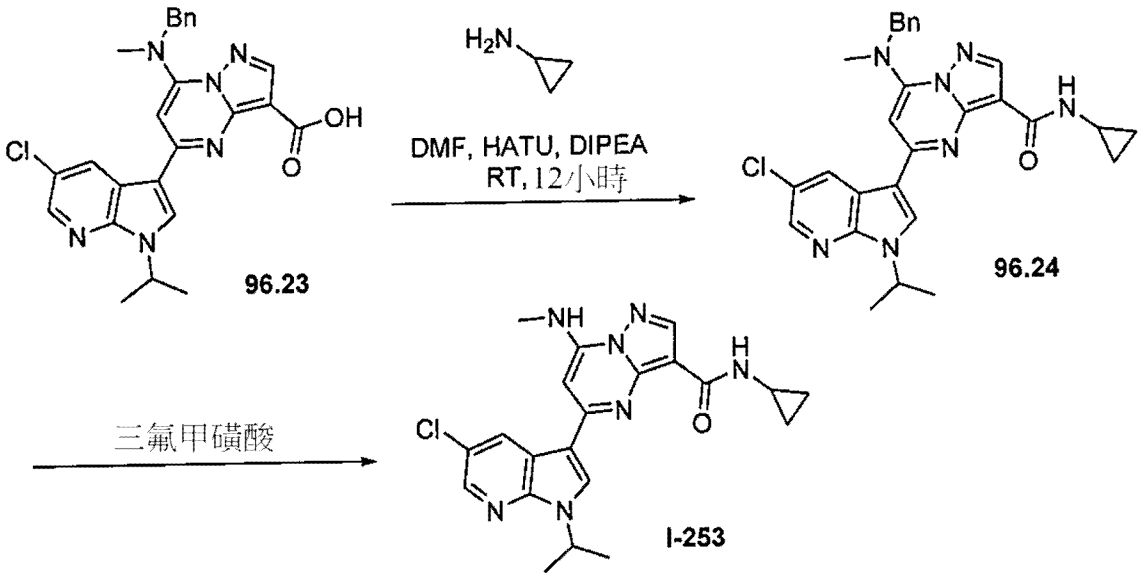
【1033】 **表30**

化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-1		MS(ES): *m/z* 351.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.68%，HPLC純度：96.09%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.14(s, 2H), 6.73(s, 1H), 5.50(s, 1H), 2.91(s, 3H), 2.77-2.74(m, 1H), 2.30(s, 6H), 0.72-0.67(m, 2H), 0.35(m, 2H)。

I-138		MS (ES): *m/z* 434.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.67%，HPLC純度：97.12%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.20-8.15 (m, 2H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.40-6.36 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.23 (s, 2H), 0.78-0.76 (d, *J*=4.8Hz, 2H)。
I-118		MS (ES): *m/z* 462.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.33%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 6.49-6.48 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 2.90-2.86 (m, 4H), 1.45-1.43 (t, *J*=8Hz, 3H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.53 (m, 2H)。
I-150		MS (ES): *m/z* 416.88 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.22%，HPLC純度：98.41%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.75 (s, 1H), 8.33-8.33 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.76-7.69 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 4.13-4.00 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.35-1.23 (m, 6H), 1.23-1.97 (m,1H), 0.714-0.69 (m,1H)。
I-90	 **49.2**	MS (ES): *m/z* 408.09 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.41%，HPLC純度：98.52%，^1H NMR (DMSO-d_6,

		400MHZ): 9.29 (s, 1H), 8.41-8.39 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.66-7.65 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.47-7.45 (t, *J*=8Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.67 (s, 1H), 0.66-0.65 (d, *J*=4Hz, 2H), 0.25 (s, 2H)。
I-157		MS (ES): *m/z* 423.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.45%，HPLC純度：96.95%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.29 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.83-7.71 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.21-1.09 (m, 1H), 0.78 (bs, 2H)。
I-146		MS (ES): *m/z* 382.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.12%，HPLC純度：96.13%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.66 (s, 1H), 8.17-8.17(d, *J*=1.2Hz, 2H), 7.91-7.91 (m, 2H), 7.79-7.78 (d, *J*=4Hz,1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.78-2.76 (m, 1H), 1.33-1.31 (m, 6H),0.71-0.67 (m, 2H), 0.35-0.312 (m, 2H)。
I-116		MS (ES): *m/z* 435.72 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.20%，HPLC純度：95.44%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.15 (s, 1H), 8.678-8.672 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.25-8.22 (m, 2H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.86-7.85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.47-6.45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.91-2.87 (m, 4H), 0.81-0.80 (d, *J*=4Hz, 2H), 0.53 (m, 2H)。

【1034】 合成**5-(5-氯-1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-環丙基-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-253).**



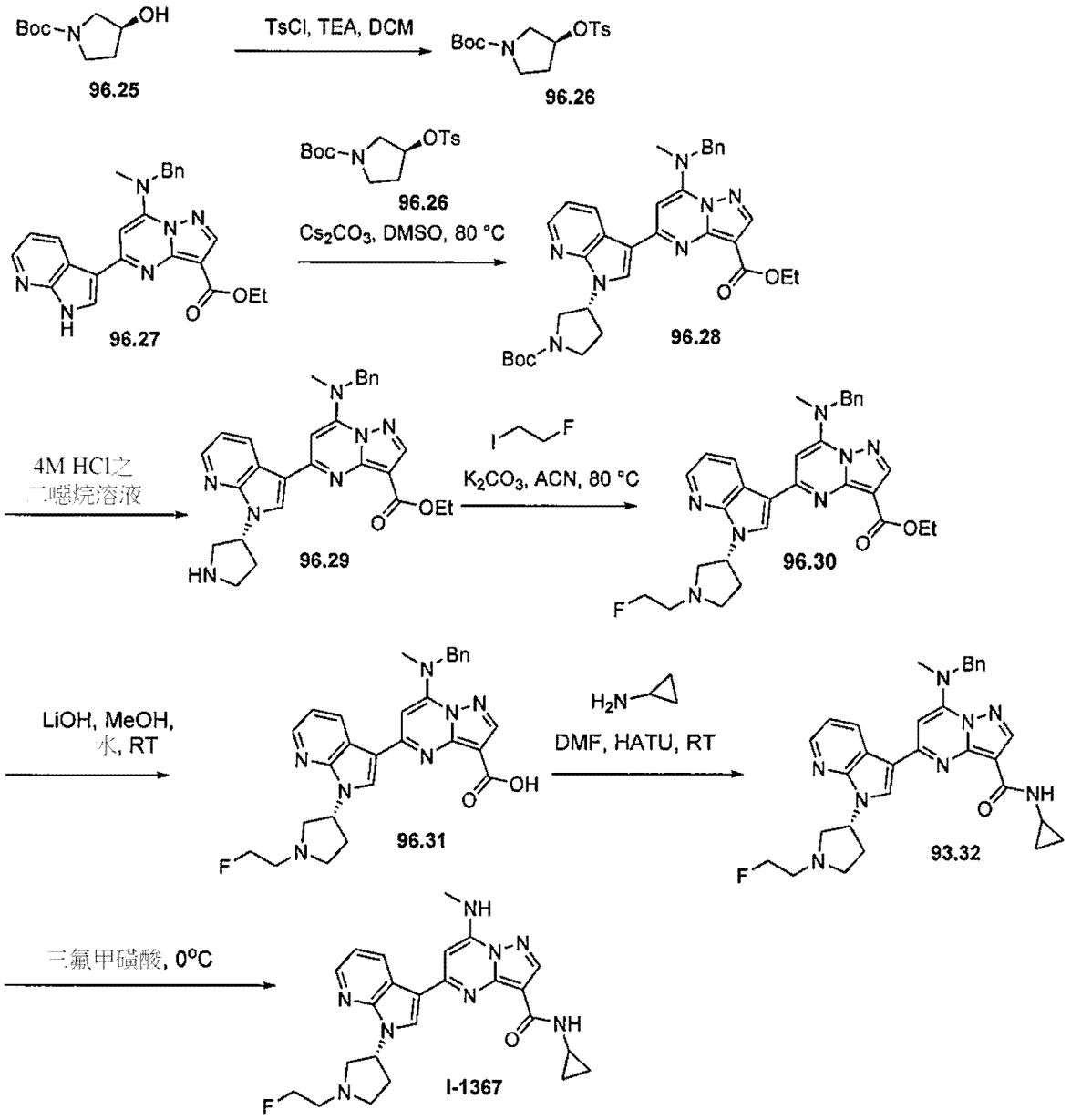
【1035】 合成化合物**96.23.** 化合物係根據**實例103 (I-272)**合成，得到**96.23**。

【1036】 合成化合物**96.24.** 化合物係使用A之通用程序合成，得到**96.24** (0.063g，58.21%)。MS (ES): *m/z* 515.03 $[M+H]^+$。

【1037】 合成化合物**I-253.** 將**96.24** (0.063g，0.122mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(1mL)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-253** (0.025g，50.04%)，MS (ES): *m/z* 424.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.47%，HPLC純度：95.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40-8.37 (d, *J*=12Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.15 (bs, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.90 (bs, 1H), 1.57 (s, 6H), 0.83 (bs, 2H), 0.64 (bs, 2H)。

【1038】 合成**(R)-N-環丙基-5-(1-(1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基)-1H-吡**

咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1367).



【1039】 合成化合物**96.26.** 向**96.25** (1.0g，5.34mmol，1.0eq)於二氯甲烷(10mL)中之溶液中添加4-甲苯磺醯氯(1.0g，5.34mmol，1.0eq)及三乙胺(0.646g，6.40mmol，1.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**96.26** (0.8g，43.87%)。MS(ES): *m/z* 342.13 $[M+H]^+$。

【1040】 合成化合物**96.27.** 化合物係根據**I-960**合成，得到**96.27.** (產率：83.64%)，MS (ES): *m/z* 427.18 $[M+H]^+$。

【1041】 合成化合物**96.28.** 向**96.27** (1.0g，2.34mmol，1.0eq)及**96.26** (1.5g，4.68mmol，2.0eq)於二甲基亞碸(10mL)中之溶液中添加碳酸銫(1.52g，4.68mmol，2.0eq)並在80℃下加熱反應混合物10小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**96.28.** (0.6g，42.96%)。MS(ES): *m/z* 596.29 $[M+H]^+$。

【1042】 合成化合物**96.29.** 向**96.28** (0.6g，1.00mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(8mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，將殘餘物與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌，用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**96.29** (0.450g，產率：90.15%)，MS (ES): *m/z* 596.24 $[M+H]^+$。

【1043】 合成化合物**96.30.** 向**96.29.** (0.4g，0.80mmol，1eq)及2-氟碘乙烷(0.167g，0.96mmol，1.2eq)於乙腈(5mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.220g，1.6mmol，2.0eq)。在80℃下加熱反應混合物6小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96.30.** (0.310g，70.91%)。MS(ES): *m/z* 542.26 $[M+H]^+$。

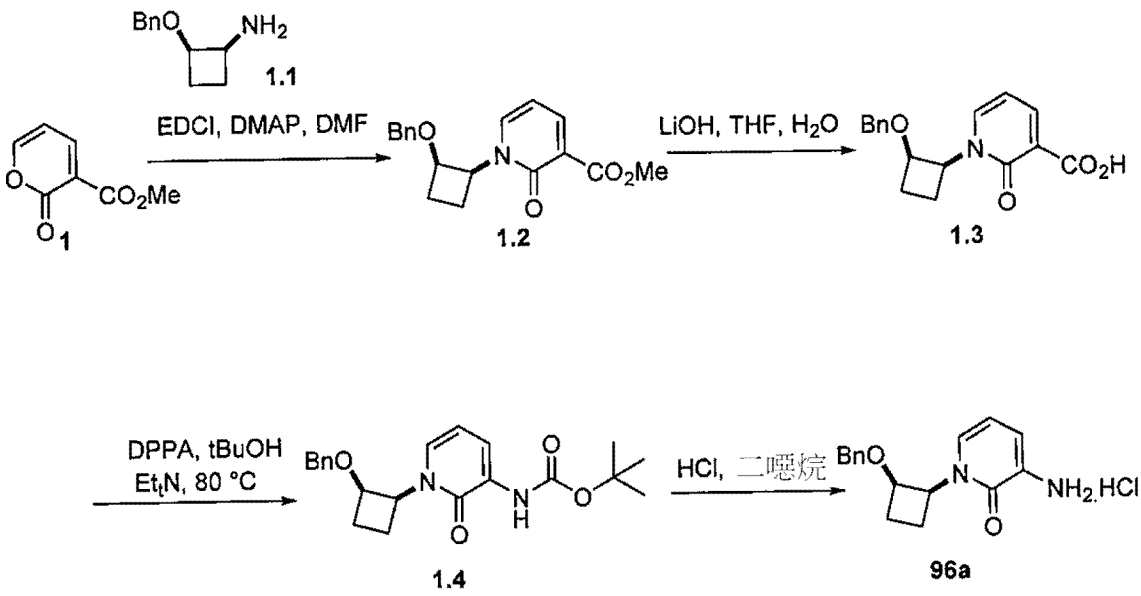
【1044】 合成化合物**96.31.** 向**96.30** (0.310g，0.57mmol，1.0eq)於

甲醇:水(6mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.136g，5.7mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96.31.** (0.262g，89.63%)。MS(ES): *m/z* 514.23 $[M+H]^+$。

【1045】 合成化合物**96.32.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**96.32.** (0.090g，64.34%)，MS (ES): 553.28 $[M+H]^+$。

【1046】 合成**I-1367.** 將**96.32** (0.090g，0.16mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)中之溶液中冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(1mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-1367** (0.058g，77.00%)，MS (ES): *m/z* 463.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.14%，HPLC純度：98.39%，對掌性HPLC：96.89%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.70 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32-8.31 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.55 (bs, 1H), 4.68-4.65 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.56-4.53 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 3.11-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 4H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.94-2.91(m, 4H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.59 (bs, 2H)。

【1047】 合成中間物**96a**



【1048】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (1.0g，6.48mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(12mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.14g，6.48mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.3g，8.42mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.157g，1.29mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (0.680g，33.45%)。MS(ES): *m/z* 314.13 $[M+H]^+$。

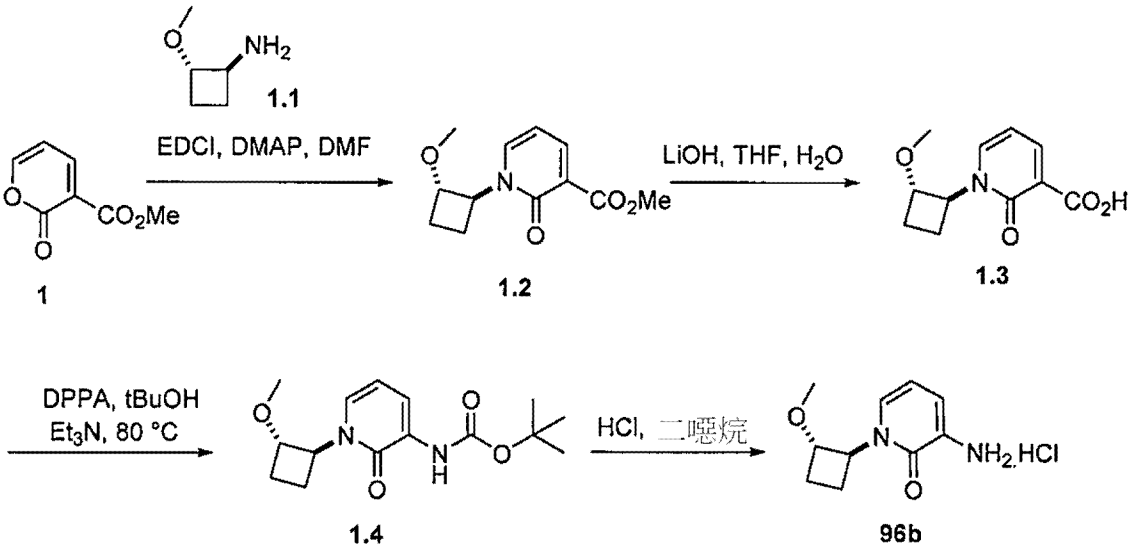
【1049】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.680g， 2.17mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(10mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.520g，21.7mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.490g，75.44%)。MS(ES): *m/z*

300.12 $[M+H]^+$。

【1050】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3.** (0.490g，1.63mmol，1.0eq)於第三丁醇(5mL)中之溶液中添加三乙胺(0.279g，2.77mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.582g，2.11mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.4g，65.96%)。MS(ES): *m/z* 371.19 $[M+H]^+$。

【1051】 合成中間物**96a.** 向**1.4** (0.4g，1.07mmol，1eq)於二噁烷(8mL)中之冷溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96a.** (0.3g，90.56%)。MS(ES): *m/z* 307.12 $[M+HCl]^+$。

【1052】 合成中間物**96b**



【1053】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (0.5g，3.24mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(8mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.327g，3.24mmol，1.0eq)。在

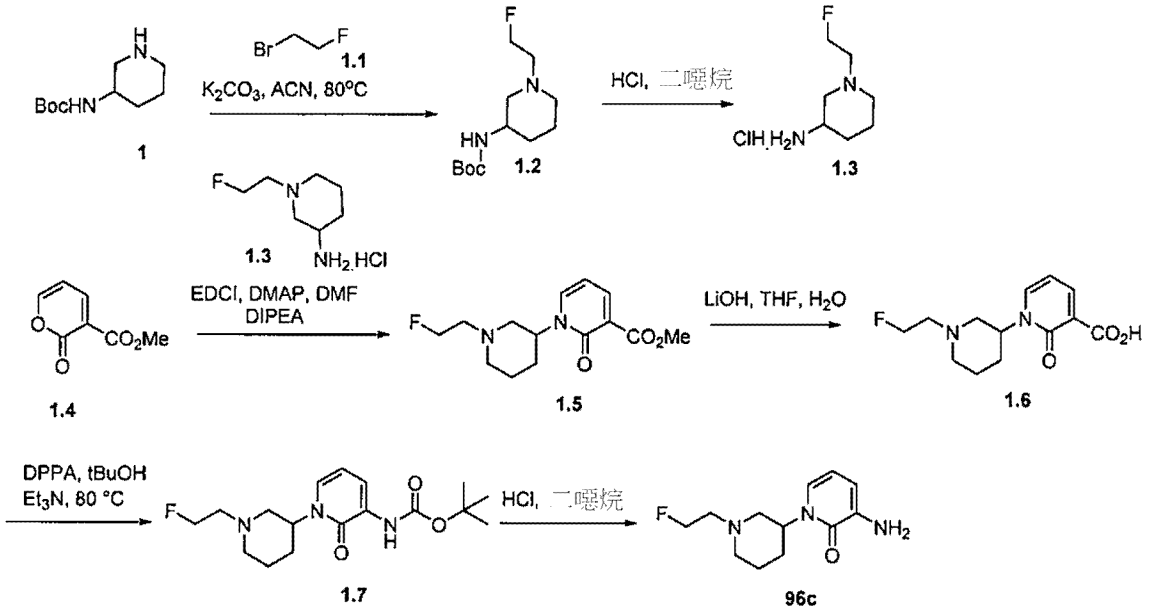
0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.653g，4.21mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.078g，0.64mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (0.390g，50.67%)。MS(ES): *m/z* 238.10 $[M+H]^+$。

【1054】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.390g， 1.64mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(5mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.393g，16.4mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.3g，81.76%)。MS(ES): *m/z* 224.09 $[M+H]^+$。

【1055】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.3g，1.34mmol，1.0eq)於第三丁醇(5mL)中之溶液中添加三乙胺(0.229g，2.27mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.478g，1.74mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.275g，69.52%)。MS(ES): *m/z* 295.16 $[M+H]^+$。

【1056】 合成中間物**96b.** 向**1.4** (0.275g，0.93mmol，1eq)於二噁烷(4mL)中之冷溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96b.** (0.2g，92.80%)。MS(ES): *m/z* 231.09 $[M+HCl]^+$。

【1057】 合成中間物**96c**



【1058】 合成化合物**1.2.** 在0℃下，向**1** (2.0g，10.0mmol，1.0eq)及**1.1** (1.5g，12.0mmol，1.2eq)於乙腈(60mL)中之冷溶液中添加碳酸鉀(3.4g，25mmol，2.5eq)。在80℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2.** (2.0g，81.31%)。MS (ES): *m/z* 247.18 $[M+H]^+$。

【1059】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (2.0g，8.11mmol，1eq)於二噁烷(40mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(80mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**1.3.** (1.5g，97.77%)。MS(ES): *m/z* 183.10 $[M+HCl]^+$。

【1060】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (1.5g，9.73mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(18mL)中之冷溶液中添加**1.3** (1.7g，9.73mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.9g，12.64mmol，1.3eq)、4-二甲基胺基吡啶(0.236g，1.94mmol，0.2eq)及N,N-二異丙基乙胺(0.878g，6.81mmol，0.7eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.5.** (0.6g，21.84%)。MS(ES): *m/z* 283.14 $[M+H]^+$。

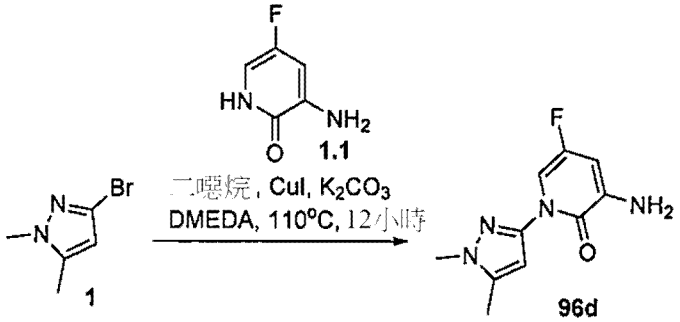
【1061】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.670g， 2.37mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(8mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.568g，23.7mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.6.** (0.580g，91.09%)。MS(ES): *m/z* 269.13 $[M+H]^+$。

【1062】 合成化合物**1.7.** 在氮氣下，向**1.6** (0.580g，2.16mmol，1.0eq)於第三丁醇(10mL)中之溶液中添加三乙胺(0.370g，3.67mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.77g，2.80mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，

得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.7.** (0.470g，64.05%)。MS(ES): *m/z* 340.20$[M+H]^+$。

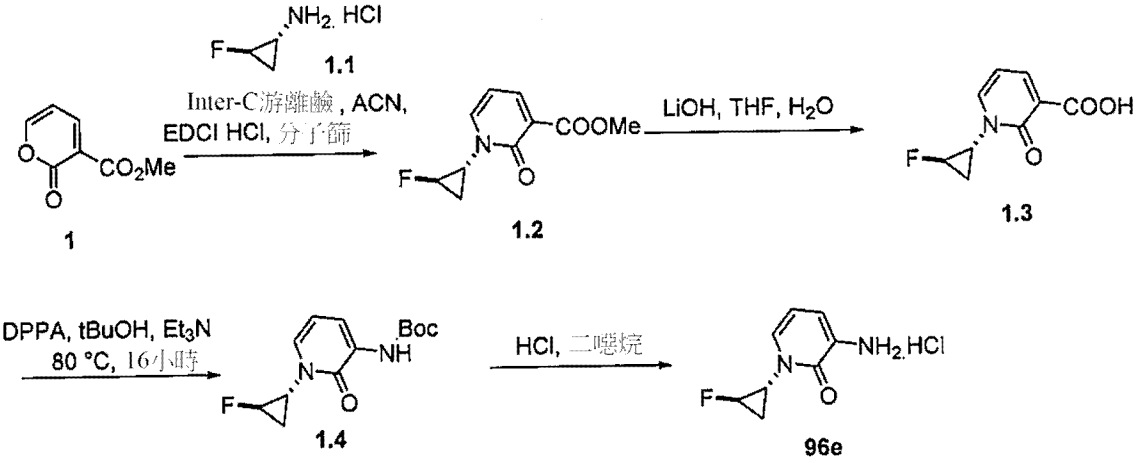
【1063】 合成中間物**96c.** 向**1.7** (0.470g，1.38mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(10mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，將殘餘物與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌，用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**96c.** (產率：90.54%)，MS (ES): *m/z* 240.15 $[M+H]^+$。

【1064】 合成中間物**96d.**



【1065】 合成中間物**96d.** 向**1** (1g，5.71mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加**1.1** (1.8g，8.57mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.57g，11.42mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.20g，2.28mmol，0.4eq)及碘化銅(0.216 g，1.14 mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96d** (0.550g，產率：43.32%)。MS (ES): *m/z* 223.10 $[M+H]^+$。

【1066】 合成中間物**96e**



【1067】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.5g，3.24mmol，1.0 eq)於乙腈(10mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.395g，3.56mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.652g，4.21mmol，1.3eq)及分子篩。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (0.320g，46.71%)。MS(ES): *m/z* 212.07 $[M+H]^+$。

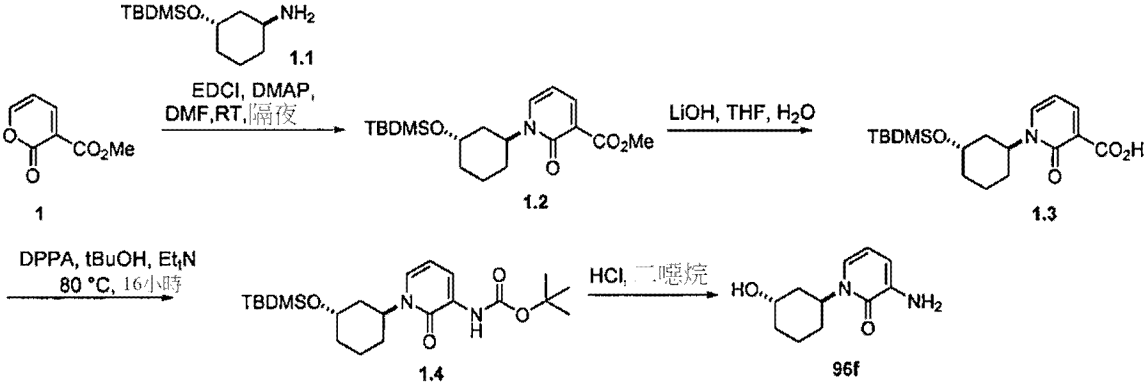
【1068】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.320g， 1.51mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(8mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.362g，15.1mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.265g，88.70%)。MS(ES): *m/z*

198.05 $[M+H]^+$。

【1069】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.265g，1.34mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.230g，2.27mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.478g，1.74mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.160g，44.37%)。MS(ES): *m/z* 269.13 $[M+H]^+$。

【1070】 合成中間物**96e.** 向**1.4** (0.160g，0.59mmol，1eq)於二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96e.** (0.125g，98.33%)。MS(ES): *m/z* 205.05 $[M+HCl]^+$。

【1071】 合成中間物**96f**



【1072】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.5g，3.24mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(6mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.816g，3.56mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.652g，4.21mmol，1.3eq)及4-二

甲基胺基吡啶(0.078g，0.64mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (0.360g，30.36%)。MS(ES): *m/z* 366.21 $[M+H]^+$。

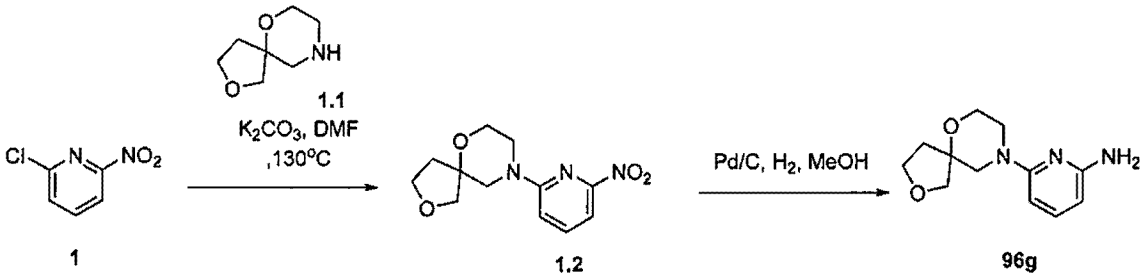
【1073】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.360g， 0.98mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(6mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.235g，9.8mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.262g，75.68%)。MS(ES): *m/z* 352.19 $[M+H]^+$。

【1074】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.262g，0.74mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.126g，1.25mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.264g，0.96mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.160g， 50.79%)。MS(ES): *m/z* 423.26$[M+H]^+$。

【1075】 合成中間物**96f.** 向**1.4** (0.160g，0.37mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(4mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓

濃縮反應混合物，將殘餘物與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌，用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**96f.** (0.100g，產率：95.13%)，MS (ES): *m/z* 209.12 $[M+H]^+$。

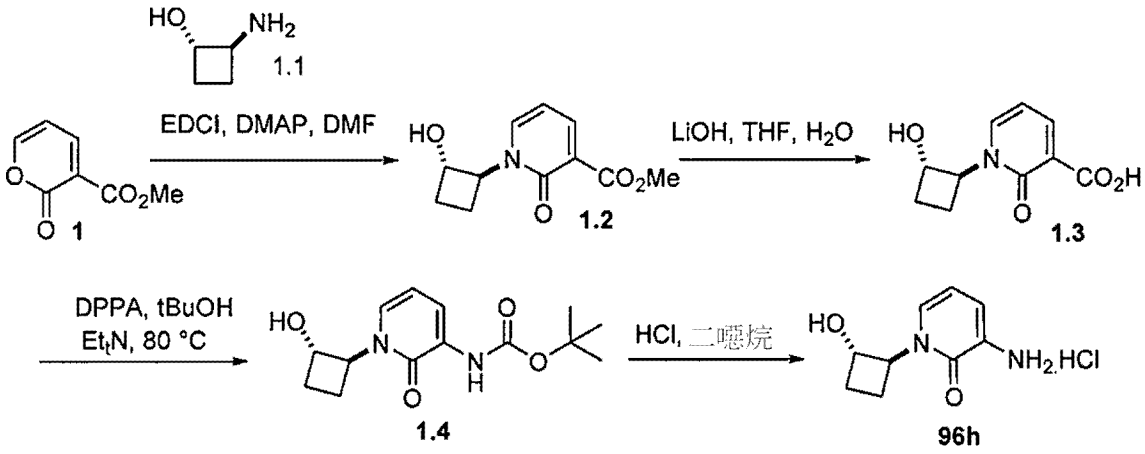
【1076】 合成中間物**96g**



【1077】 合成化合物**1.2.** 在室溫下，向化合物**1** (0.300 g，1.89mmol，1.0eq)及化合物**1.1** (0.270g，1.89mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(3mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.782g，5.67mmol，3.0eq)。使反應混合物脫氣10分鐘並在130℃下加熱8小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由20%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**1.2.** (0.230g，產率：45.82%)。MS (ES): *m/z* 266.11 $[M+H]^+$。

【1078】 合成中間物**96g.** 向**1.2** (0.230g，0.86mmol，1.0eq)於甲醇(5ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.104g)。在室溫下，使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**196g.** (0.200g，98.04%)。MS (ES): *m/z* 236.14 $[M+H]^+$。

【1079】 合成中間物**96h**



【1080】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.8g，5.19mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(50mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.451g，5.19mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.28g，6.747mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.158g，1.29mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (0.520g，44.88%)。MS(ES): *m/z* 224.45 $[M+H]^+$。

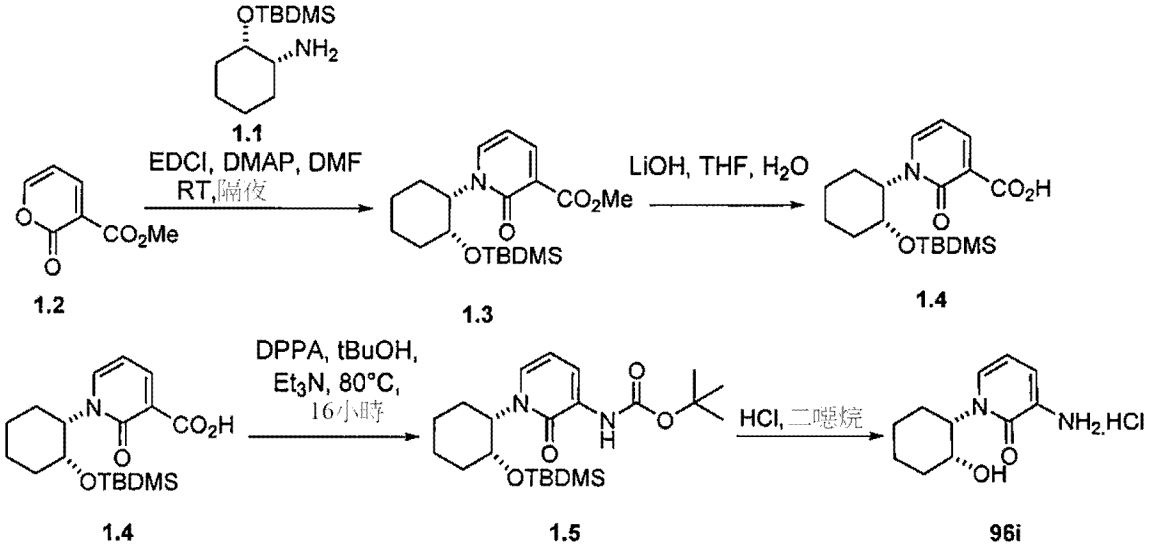
【1081】 合成化合物**1.3**：向**1.2** (0.520g，2.33mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.979g，23.4mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.5** (0.410g，84.5%)。MS(ES): *m/z* 210 $[M+H]^+$。

【1082】 合成化合物**1.4**：在氮氣下，向**1.3** (0.41g，1.96mmol，

1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.333g，3.33mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.700g，2.54mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4** (0.230g，41.86%)。MS(ES): *m/z* 281.3 $[M+H]^+$。

【1083】 合成中間物**96h**：向**1.4** (0.230g，0.820mmol，1eq)於1,4-二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96h** (0.150g，84.38%)。MS(ES): *m/z* 217.35 $[M+H]^+$。

【1084】 合成中間物**96i**



【1085】 合成化合物**1.1.** 向**1** (2.0g，1.31mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(10mL)中之溶液中添加咪唑(1.5g，6.55mmol，5.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。再添加第三丁基二甲基矽烷基氯化物(0.98g，1.96mmol，1.5eq)並在室溫下攪拌反應混合物15小時。反應完成後，將

反應混合物轉移至水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到產物**1.1** (1.2g，39.65%)。MS(ES): *m/z* 230.44 $[M+H]^+$。

【1086】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.65g，6.49mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.0g，6.49mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.65g，8.43 mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.2g，1.62mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.3** (0.6g，38.92%)。MS(ES): *m/z* 366.55 $[M+H]^+$。

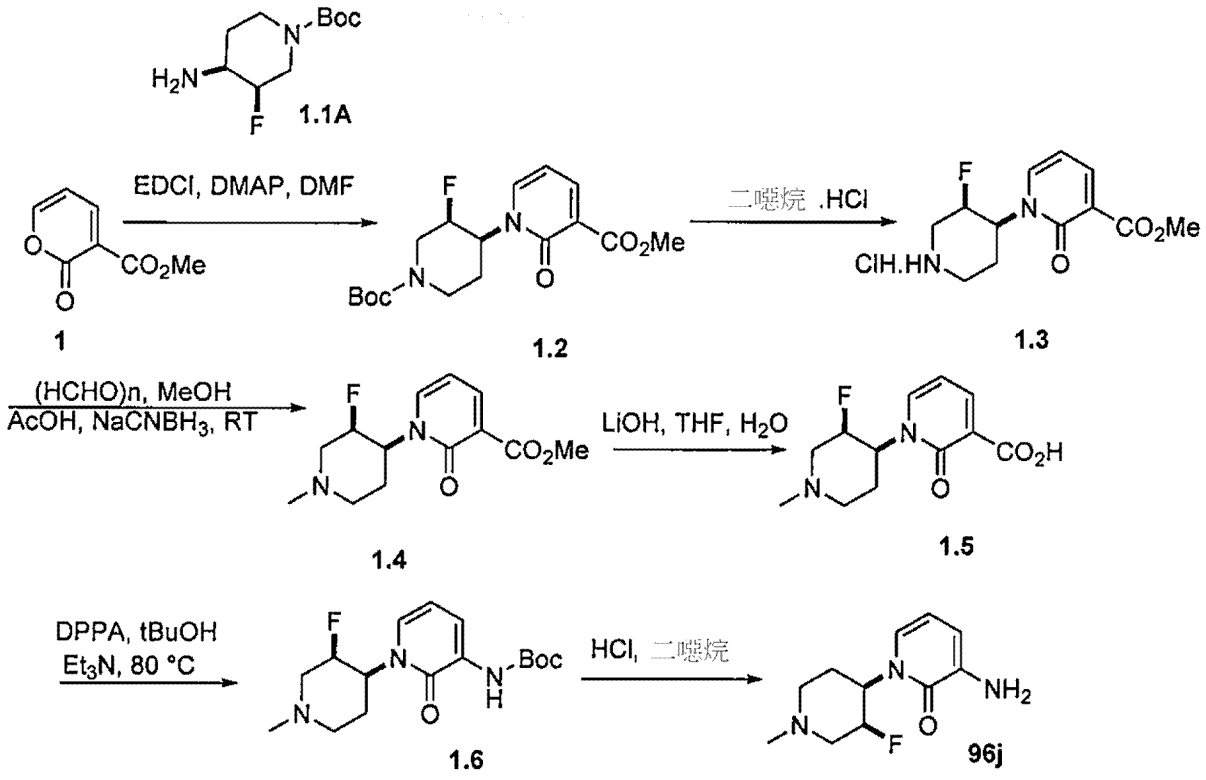
【1087】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (0.6g，1.64mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.69g，1.64 mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.4** (0.5g，86.66%)。MS(ES): *m/z* 352.52 $[M+H]^+$。

【1088】 合成化合物**1.5.** 在氮氣下，向**1.4** (0.50g，1.42mmol，1.0eq)於第三丁醇(8mL)中之溶液中添加三乙胺(0.25g，2.41mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.51g，1.85mmol，1.3eq)，隨後在85℃下加熱

24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在10%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.5** (0.3g，49.90%)。MS(ES): *m/z* 423.64 $[M+H]^+$。

【1089】 合成中間物**96i.** 向**1.5** (0.3g，0.709mmol，1eq)於1,4-二噁烷(2mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4M鹽酸之二噁烷溶液(3mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96i** (0.12g，94.70%)。MS(ES): *m/z* 209.26 $[M+H]^+$。

【1090】 合成中間物**96j**



【1091】 合成化合物**1.1A**：化合物係根據**I-608**合成，得到**1.1A**。

【1092】 合成化合物**1.2**：向**1** (2g，12.98mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(50mL)中之冷溶液中添加**1.1** (2.83g，12.98mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-

N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(3.22g，16.88mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.39g，3.5mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (1.6g，34.94%)。MS(ES): *m/z* 355.34 $[M+H]^+$。

【1093】 合成化合物**1.3**：將化合物**1.2** (1.6g，4.5mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(4mL)中並將4M HCl之二噁烷溶液(0.2mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**1.3** (1.6g，76.19%)。MS(ES): *m/z* 290 $[M+H]^+$。

【1094】 合成化合物**1.4**：在0℃下，向**1.3** (1.6g，5.55mmol，1.0eq)於甲醇(20mL)中之冷溶液中添加甲醛(0.827g，27.58mmol，5.0eq)及乙酸(1.9g，33mmol，6eq)。在0℃下攪拌反應混合物60分鐘並添加氰基硼氫化鈉(1.02g，16.88mmol，3eq)。在室溫下攪拌反應混合物48小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.4** (0.8g，54.18%)。MS(ES): *m/z* 269.34 $[M+H]^+$。

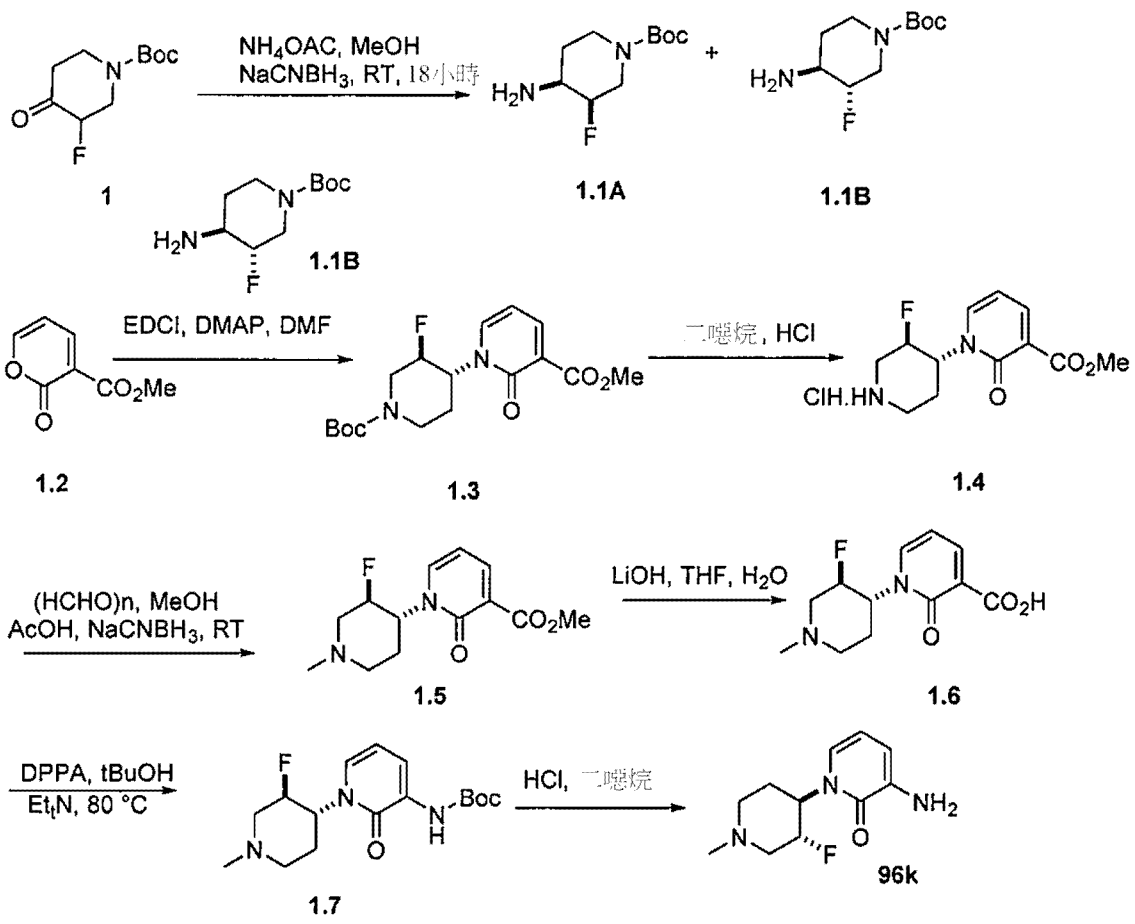
【1095】 合成化合物**1.5**：向**1.4** (0.5g，1.86mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.78g，18.7mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混

合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.5** (0.350g，73.86%)。MS(ES): *m/z* 255.35 $[M+H]^+$。

【1096】 合成化合物**1.6**：在氮氣下，向**1.5** (0.350g，1.33mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.236g，2.33mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.475g，1.72mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.6** (0.220g，49.12%)。MS(ES): *m/z* 326.5 $[M+H]^+$。

【1097】 合成中間物**96j**：向**1.6** (0.220g，0.670mmol，1eq)於二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96j** (0.150g，98.48%)。MS(ES): *m/z* 226.35 $[M+H]^+$。

【1098】 合成中間物**96k**



【1099】合成化合物**1.1A**及**1.1B**：在0℃下，向**1** (0.2g，0.92mmol，1.0eq)於甲醇(20mL)中之冷溶液中添加乙酸銨(0.499g，6.48mmol，7.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物1小時並添加氰基硼氫化鈉(0.085g，1.3mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.1A** (0.02g，19.91%)，MS(ES): *m/z* 219.35 $[M+H]^+$及**1.1B** (0.02g，19.91%) MS(ES): *m/z* 219.35 $[M+H]^+$。

【1100】合成化合物**1.3**：向**1.2** (2g，12.98mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(50mL)中之冷溶液中添加**1.1B** (2.83g，12.98mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-

N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(3.22g，16.88mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.39g，3.5mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.3** (1.6g，34.94%)。MS(ES): *m/z* 355.34 $[M+H]^+$。

【1101】 合成化合物**1.4**：將化合物**1.3** (1.6g，4.5mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(4mL)中並將4M HCl之二噁烷溶液(0.2mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**1.4** (1.6g，76.19%)。MS(ES): *m/z* 290 $[M+H]^+$。

【1102】 合成化合物**1.5**：在0℃下，向**1.4** (1.6g，5.55mmol，1.0eq)於甲醇(20mL)中之冷溶液中添加甲醛(0.827g，27.58mmol，5.0eq)及乙酸(1.9g，33mmol，6eq)。在0℃下攪拌反應混合物1小時並添加氰基硼氫化鈉(1.02g，16.88mmol，3eq)。在室溫下攪拌反應混合物48小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.5** (0.8g，54.18%)。MS(ES): *m/z* 269.34 $[M+H]^+$。

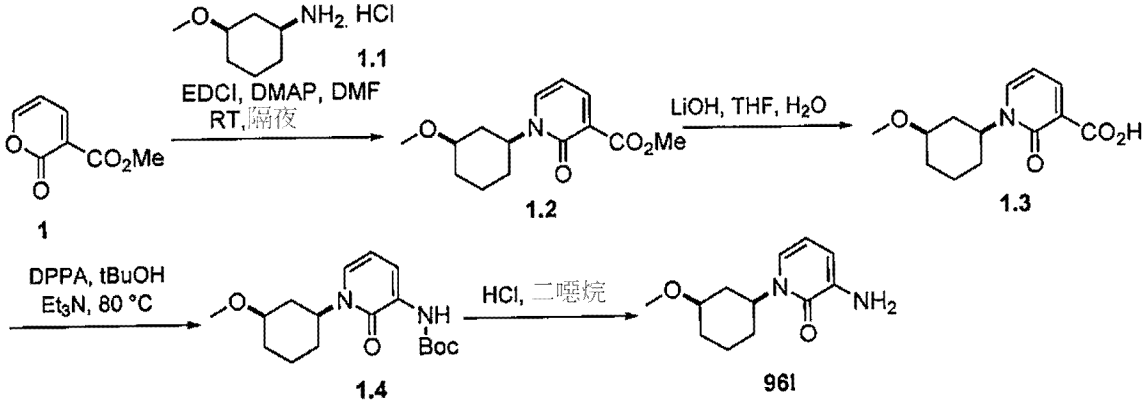
【1103】 合成化合物**1.6**：向**1.5** (0.5g，1.86mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.78g，18.7mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混

合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.6** (0.350g，73.86%)。MS(ES): *m/z* 255.35 $[M+H]^+$。

【1104】 合成化合物**1.7**：在氮氣下，向**1.6** (0.350g，1.33mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.236g，2.33mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.475g，1.72mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.7** (0.220g，49.12%)。MS(ES): *m/z* 326.5 $[M+H]^+$。

【1105】 合成中間物**96k**：向**1.7** (0.220g，0.670mmol，1eq)於二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96k** (0.150g，98.48%)。MS(ES): *m/z* 226.35 $[M+H]^+$。

【1106】 合成中間物**96l**



【1107】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.5g，3.24 mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(12mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.536g，3.24mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.807g，4.21mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.078g，0.64mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在49%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.2.** (0.420g，48.80%)。MS(ES): *m/z* 266.1 $[M+H]^+$。

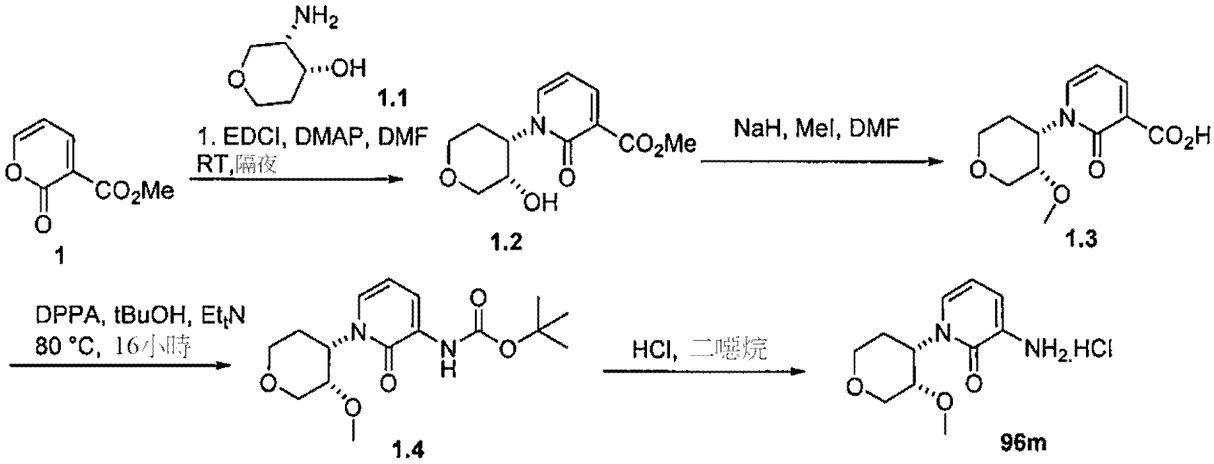
【1108】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.420g，1.58mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(8mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.379g，15.8mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.240g，60.33%)。MS(ES): *m/z* 252.1 $[M+H]^+$。

【1109】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.240g，0.95mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.162g，1.61mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.338g，1.23mmol，1.3eq)，隨後在85℃下加熱24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在40%乙酸乙酯

/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.2g，64.95%)。MS(ES): *m/z* 323.1 $[M+H]^+$。

【1110】合成中間物**96l.** 向**1.4** (0.2g，0.62mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(4mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，將殘餘物與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌，用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**96l.** (0.140g，94.28%)。MS (ES): *m/z* 223.1 $[M+H]^+$。

【1111】合成中間物**96m**



【1112】合成化合物**1.2.** 向**1** (0.6g，3.89 mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(15mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.455g，3.89mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.968g，5.05 mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.093g，0.77mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在49%乙酸乙酯/己烷中溶離，

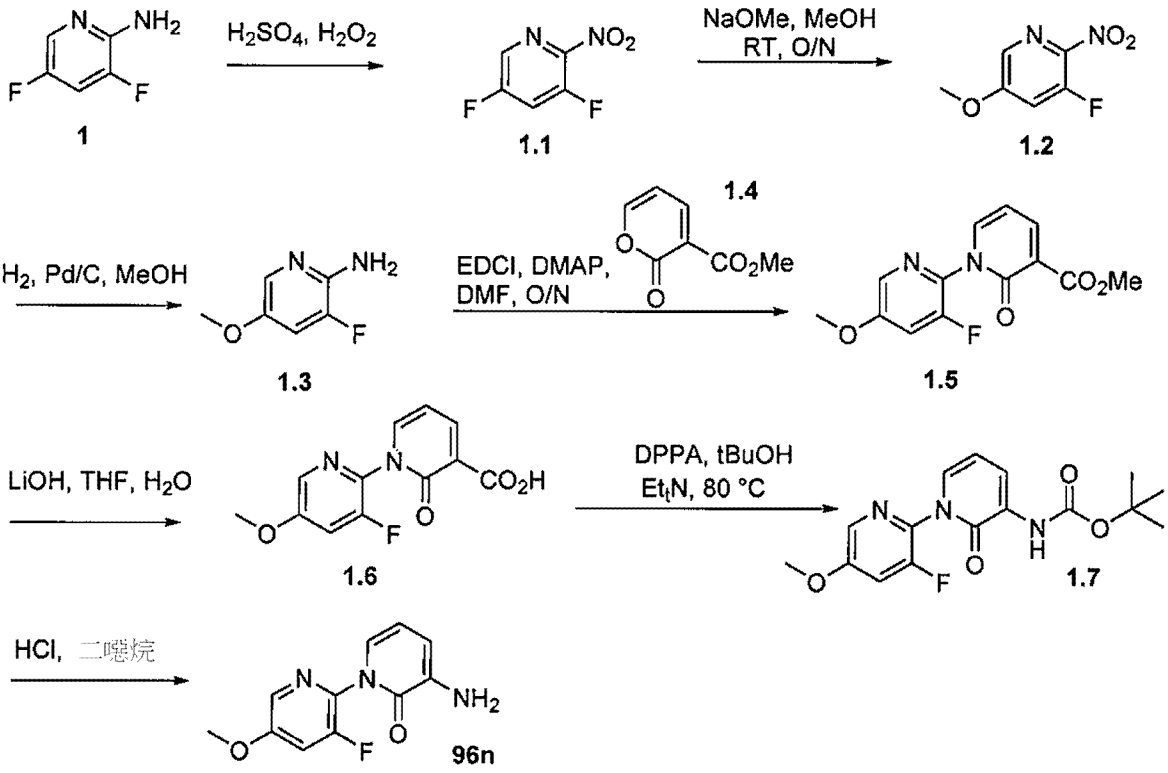
得到**1.2.** (0.450g，45.64%)。MS(ES): *m/z* 254.1 $[M+H]^+$。

【1113】 合成化合物**1.3.** 在N_2下，在0℃下向氫化鈉(0.055g，2.30 mmol，1.3eq，60%分散液)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加**1.2** (0.450g，1.77mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液。在相同條件下攪拌混合物20分鐘並逐滴添加碘甲烷(0.301g，2.12 mmol，1.2eq)於N,N-二甲基甲醯胺(5mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物14小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.3.** (0.340g，75.56%)。MS(ES): *m/z* 254.1 $[M+H]^+$。

【1114】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.340g，1.34mmol，1.0eq)於第三丁醇(8mL)中之溶液中添加三乙胺(0.229g，2.27mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.478g，1.74mmol，1.3eq)，隨後在85℃下加熱24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.280g，64.30%)。MS(ES): *m/z* 325.1 $[M+H]^+$。

【1115】 合成中間物**96m.** 向**1.4** (0.280g，0.86mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(5mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**96m.** (0.190g，84.43%)。MS (ES): *m/z* 261.1 $[M+H]^+$。

【1116】 合成中間物**96n**



【1117】 合成化合物**1.1.** 將過氧化氫(30%) (60ml)逐滴添加至濃H_2SO_4 (120mL)。在0℃下，將**1** (10g，76.92mmol，1.0eq)於濃H_2SO_4 (180mL)中之溶液逐滴添加至第一溶液中。在室溫下攪拌反應混合物48小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用碳酸氫鈉鹼化。過濾由此得到的不溶性鹽並用乙酸乙酯萃取水相。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.1**. (4.4g，35.76%)，MS(ES): *m/z* 161.01 $[M+H]^+$。

【1118】 合成化合物**1.2.** 在室溫下，向**1.1** (4.4g，27.5mmol，1.0eq)於甲醇(95mL)中之溶液中逐滴添加甲醇鈉(1.63g，30.25mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在24%乙酸乙酯/

己烷中溶離，得到**1.2.** (0.670g，14.16%)，MS(ES): *m/z* 173.03 $[M+H]^+$。

【1119】合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.670g，3.89mmol，1.0eq)於甲醇(10ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.200g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在92%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3.** (0.520g，93.98%)。MS (ES): *m/z* 143.06 $[M+H]^+$.

【1120】合成化合物**1.5.** 向**1.4** (0.180g，1.16 mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(5mL)中之冷溶液中添加**1.3** (0.164g，1.16 mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.288g，1.50 mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.028g，0.23 mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在49%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.5.** (0.210g，64.62%)。MS(ES): *m/z* 279.07 $[M+H]^+$。

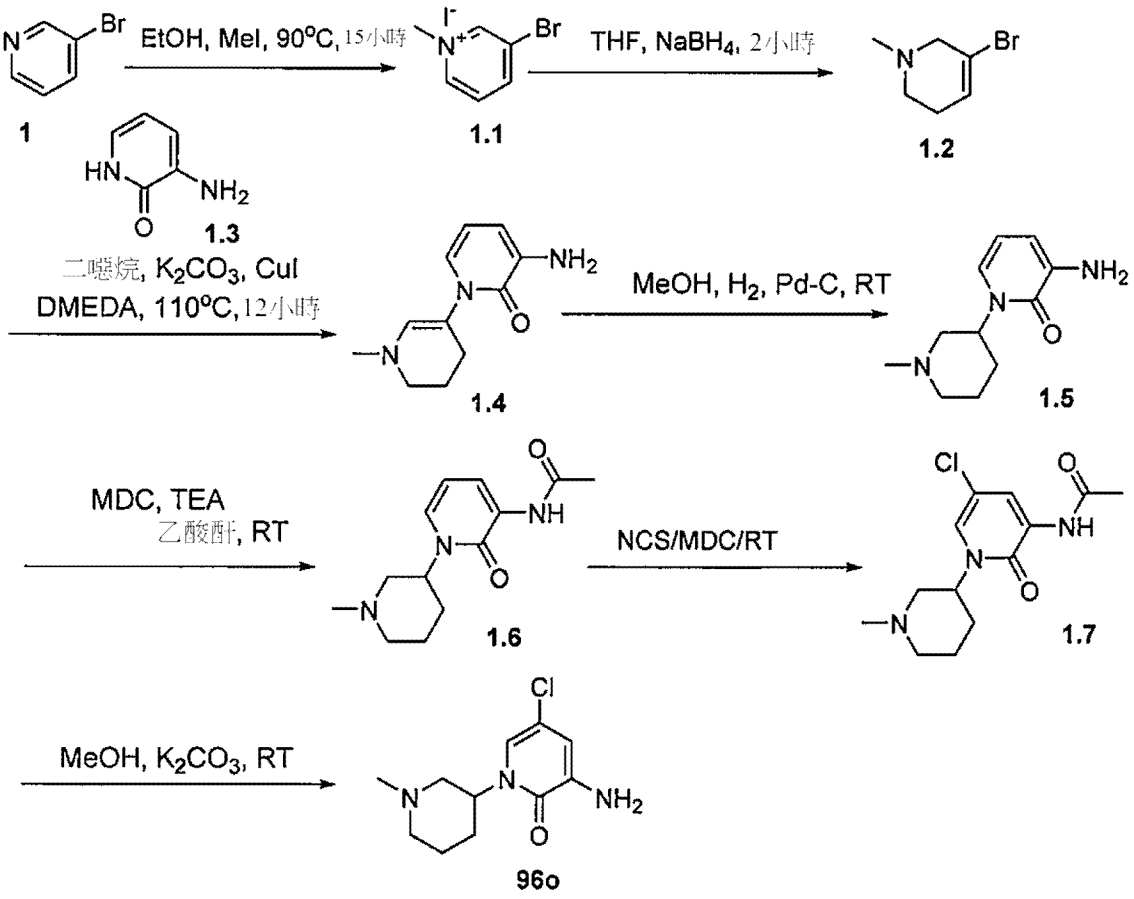
【1121】合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.210g，0.75mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.125g，3.0 mmol，4.0eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純

1.6. (0.180g，90.26%)。MS(ES): *m/z* 265.06 $[M+H]^+$。

【1122】 合成化合物**1.7.** 在氮氣下，向**1.6.** (0.180g，0.68mmol，1.0eq)於第三丁醇(4mL)中之溶液中添加三乙胺(0.116g，1.15mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.242g，0.88mmol，1.3eq)，隨後在85℃下加熱24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.7.** (0.125g，54.72%)。MS(ES): *m/z* 336.13 $[M+H]^+$。

【1123】 合成中間物**96n.** 向**1.7** (0.125g，0.37mmol，1eq)於二噁烷(1mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(1mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96n.** (0.070g，79.84%)。MS(ES): *m/z* 236.08 $[M+H]^+$。

【1124】 合成中間物**96o**



【1125】合成化合物**1.1**：在室溫下，在密封管中向**1** (12g，75.94mmol，1.0 eq)於乙醇(120mL)中之溶液中添加碘甲烷(54g，379mmol，5eq)。在90℃下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並濾出沈澱固體，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.1** (12g，91.31%)。MS(ES): *m/z* 174.23 $[M+H]^+$。

【1126】合成化合物**1.2**：在-0℃下，向**1.1** (12g，69.36mmol，1.0eq)於四氫呋喃(120mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(5.12g，138.64mmol，2eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，用水稀釋反應混合物，用乙醚萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到固體。其藉由蒸餾進一步純化，得到純**1.2** (8.0g，產率：65.52%)。MS (ES): *m/z* 177.23 $[M+H]^+$。

【1127】合成化合物**1.4**：向**1.2** (8.0g，45.45mmol，1.0eq)於1, 4-

二噁烷(80mL)中之溶液中添加**1.3** (12.0g，113.62mmol，2.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(18.8g，136.35mmol，3.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(1.5g，18.18mmol，0.4eq)及碘化銅(1.7g，9.09mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.4** (4.45g，產率：47.71%)。MS (ES): *m/z* 206.20 $[M+H]^+$。

【1128】合成化合物**1.5**：向**1.4** (2g，9.75mmol，1.0eq)於甲醇(15mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.511g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物5小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**1.5** (1.4g，69.32%)。MS (ES): *m/z* 208 $[M+H]^+$。

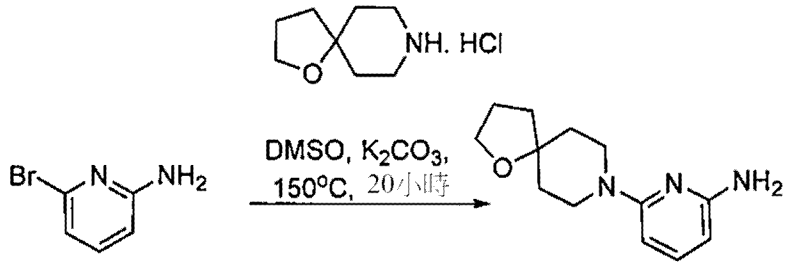
【1129】合成化合物**1.6**：在0℃下，向**1.5** (1.5g，7.23mmol，1.0eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液中添加三乙胺(1.4g，14.46mmol，2.eq)及乙酸酐(3.6g，36.15mmol，5.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.6.** (0.8g，產率：51.16%)。MS (ES): *m/z* 250.15 $[M+H]^+$。

【1130】合成化合物**1.7**：在0℃下，向**1.6** (0.1g，403mmol，1.0eq)於二氯甲烷(10mL)中之溶液中添加N-碘代琥珀醯亞胺(0.064g，0.48mmol，1.2.eq)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，將反

應混合物轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.7.** (0.02g，產率：17.18%)。MS (ES): *m/z* 284.5 $[M+H]^+$。

【1131】 合成中間物**96o**：向**1.7** (031g，1.095mmol，1.0eq)於甲醇(15mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.301g，2.18mmol，2eq.)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**96o.** (0.120g，45.44%)。MS (ES): *m/z* 242.5 $[M+H]^+$。

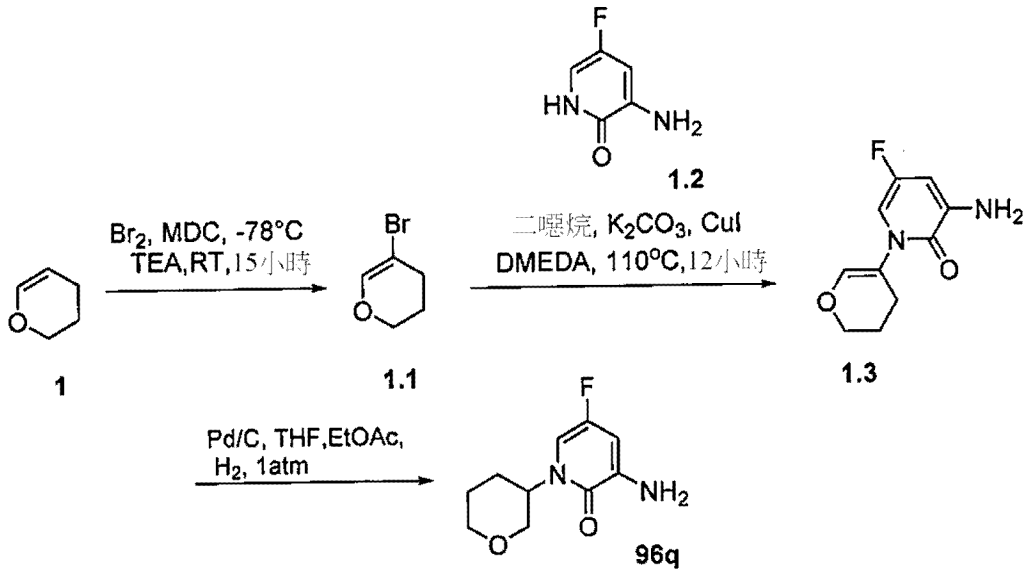
【1132】 合成中間物**96p**



1 **96p**

【1133】 合成中間物**96p.** 向**1.** (0.5g，2.8mmol，1eq)於二甲基亞碸(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.797g，5.78mmol，2.0eq)及1-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷鹽酸鹽(0.772g，4.2mmol，1.5eq)，隨後在150℃下加熱20小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96p** (0.280g，41.53%)。MS(ES): *m/z* 234.32 $[M+H]^+$。

【1134】 合成中間物**96q**



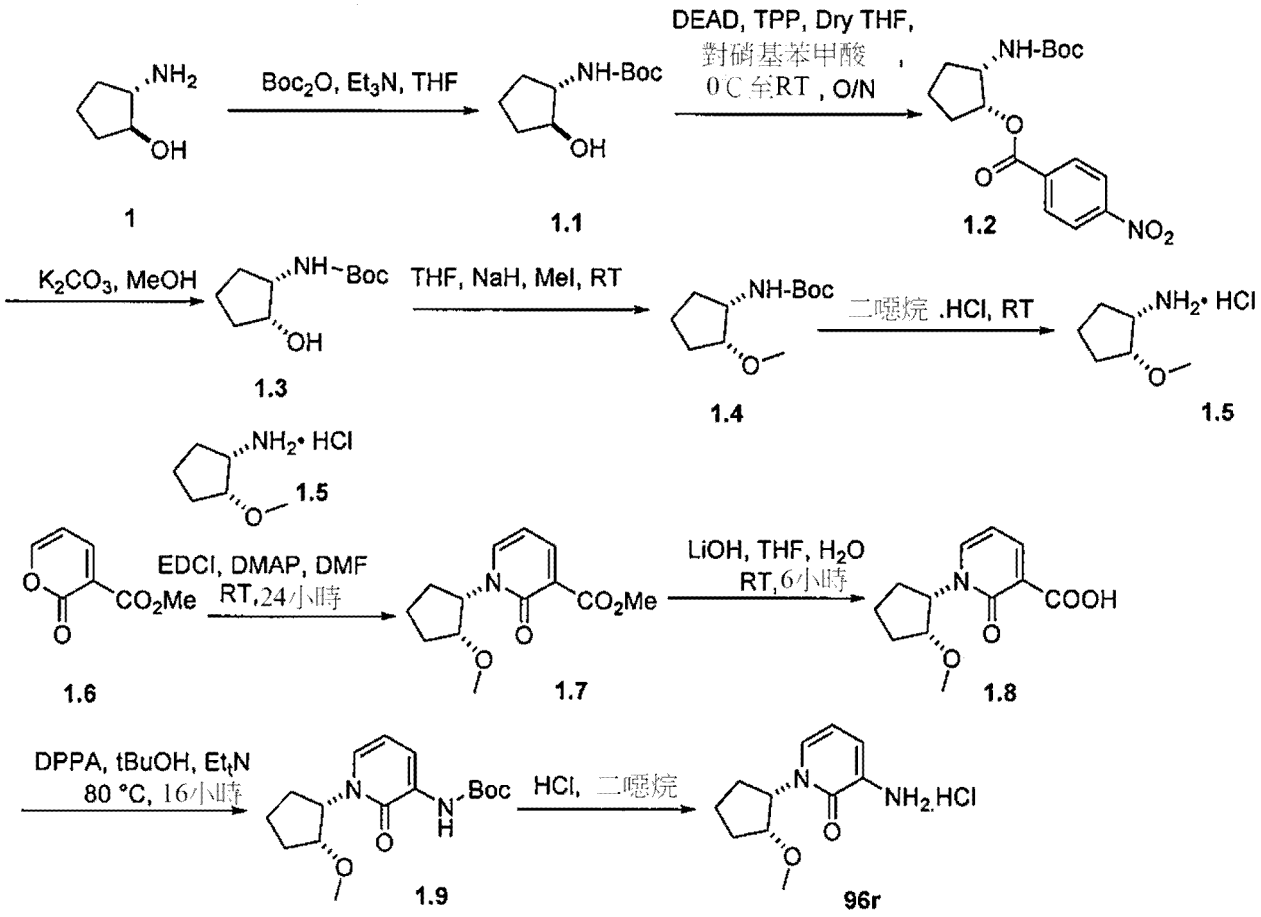
【1135】 合成化合物**1.1.** 在-78℃下，向**1** (10.0g，119.04mmol，1.0eq)於二氯甲烷(50mL)中之溶液中逐滴添加溴(19.04g，119.04mmol，1.0eq)並添加三乙胺(24.0g，238.08mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物15小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土過濾並用甲醇洗滌產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化，得到純**1.1.** (4.5g，23.22%)。MS(ES): m/z 162 $[M-H]^+$。

【1136】 合成化合物**1.3.** 向**1.1** (2.0g，12.26mmol，1eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加**1.2** (1.88g，14.71mmol，1.2 eq)。在氬氣氛圍下使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(3.38g，24.52mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.107g，1.22mmol，0.1eq)及碘化銅(0.465g，2.45mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.3.** (1.3g，產率：22.40%)。MS (ES): *m/z* 211.08 $[M+H]^+$。

【1137】 合成中間物**96q.** 向**1.3.** (0.5g，2.38mmol，1.0eq)於甲醇

(10ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.2g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**96q** (0.300g，59.43%)。MS (ES): *m/z* 213.10 $[M+H]^+$。

【1138】 合成中間物**96r**



【1139】 合成化合物**1.1**：在0℃下，向**1.** (20g，198.01mmol，1.0eq)於四氫呋喃(30mL)中之冷溶液中添加三乙胺(60g，594.01mmol，3eq)及二碳酸二第三丁酯(64.74g，297.05mmol，1.5eq))。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並過濾沈澱之產物且充分乾燥，得到**1.1** (14.7g，36.94%)。MS(ES): *m/z* 202.5 $[M+H]^+$。

【1140】 合成化合物**1.2**：在0℃下，向**1.1** (14.7g，73.13mmol，

1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加偶氮甲酸二乙酯(19.4g，109.5mmol，1.5eq)、三苯基膦(28.7g，109mmol，1.50eq)且最後添加硝基苯甲酸(18.31g，109mmol，1.50eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (12g，46.89%)。MS(ES): *m/z* 351.5 $[M+H]^+$。

【1141】 合成化合物**1.3**：向**1.2** (12g，34.18mmol，1.0eq)於甲醇(15mL)中之溶液中添加碳酸鉀(14.15g，102mmol，3eq.)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**1.3** (6.2g，89.94%)。MS (ES): *m/z* 202.27 $[M+H]^+$。

【1142】 合成化合物**1.4**：向**1.3** (6g，29.85mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(2.3gg，59.70mmol，2.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並添加碘甲烷(6.35g，44.77mmol，1.50eq)。在室溫下攪拌反應混合物6小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.4** (3.4g，51.27%)。MS(ES): *m/z* 216.5 $[M+H]^+$。

【1143】 合成化合物**1.5**：向**1.4** (3.4g，15.84mmol，1eq)於1,4-二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純

1.5 (1.6g，66.82%)。MS(ES): *m/z* 152.63 $[M+H]^+$。

【1144】 合成化合物**1.7**：向**1.6** (1g，6.4mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中之冷溶液中添加**1.5** (0.98g，6.4mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.59g，8.32mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.192g，1.6mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.7** (0.650g，39.87%)。MS(ES): *m/z* 252.5 $[M+H]^+$。

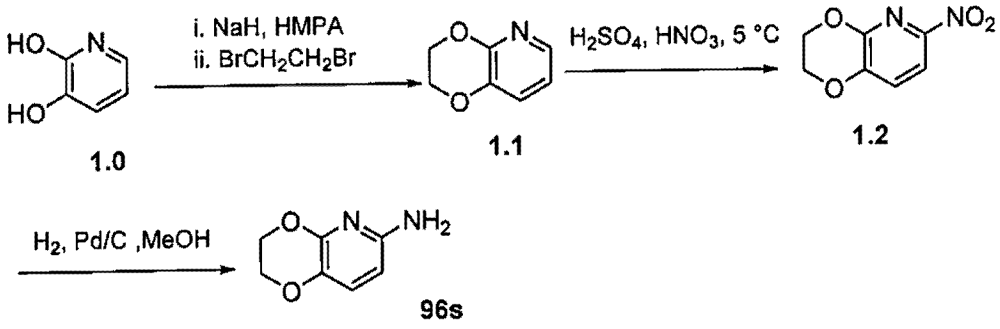
【1145】 合成化合物**1.8**：向**1.7** (0.650g，2.58mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1g，25.79 mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.8** (0.4g，65.18%)。MS(ES): *m/z* 238.23 $[M+H]^+$。

【1146】 合成化合物**1.9**：在氮氣下，向**1.8** (0.40g，1.68mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.29g，2.86mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.6g，2.18mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，

得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.9** (0.190g，36.54%)。MS(ES): *m/z* 309.38 $[M+H]^+$。

【1147】合成中間物**96r**：向**1.9** (0.190g，0.61mmol，1eq)於1,4-二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(5mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96r** (0.1g，77.93%)。MS(ES): *m/z* 210 $[M+H]^+$。

【1148】合成中間物**96s**



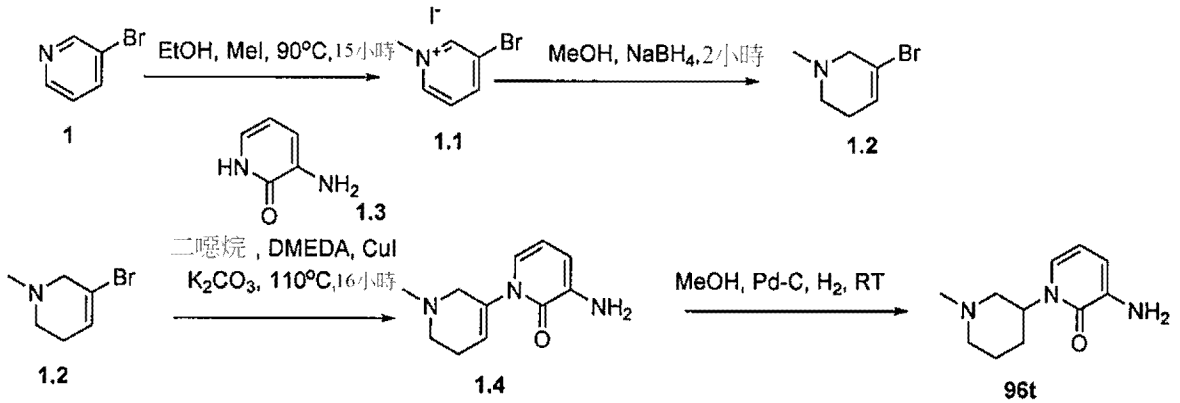
【1149】合成化合物**1.1** 在0℃下，向化合物**1** (10.0g，90.01mmol，1.0eq)於六甲基磷醯胺(16.12g，90.01mmol，1.0eq)中之溶液中逐份添加氫化鈉(7.2g，180.0mmol，2.0eq)。將反應混合物在0℃下攪拌20分鐘，隨後添加1,2-二溴乙烷(25.36g，135.01mmol，1.5eq)。在100℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，藉由在己烷中溶離進一步純化，得到**1.1** (1.5g，12.15%) MS(ES): *m/z* 138.14.$[M+H]^+$。

【1150】合成化合物**1.2** 在0℃下，將化合物**1.2** (1.50g，13.50mmol，1.0eq)於硫酸(1.5ml)中之溶液逐滴添加至硫酸(9.0ml)及硝酸(1.50ml)之混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌60分鐘。反應完成後，

將反應混合物轉移至冰中並攪拌。過濾沈澱之產物且充分乾燥，得到**1.2** (1.10g，59.41%)，MS(ES): *m/z* 183.14.$[M+H]^+$。

【1151】 合成中間物**96s.** 向**1.2** (1.10g，6.03mmol，1.0eq)於甲醇(15mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.511g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物5小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**96** (0.479g，52.13%)。MS (ES): *m/z* 153.15 $[M+H]^+$。

【1152】 合成中間物**96t**



【1153】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (10g，63.29mmol，1.0eq)於乙醇(400ml)中之溶液中添加碘甲烷(44.9g，316.45mmol，5.0eq)。在90℃下加熱反應混合物15小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由15%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**1.1.** (13g，產率：99.60%)。MS (ES): *m/z* 172.98 $[M+H]^+$。

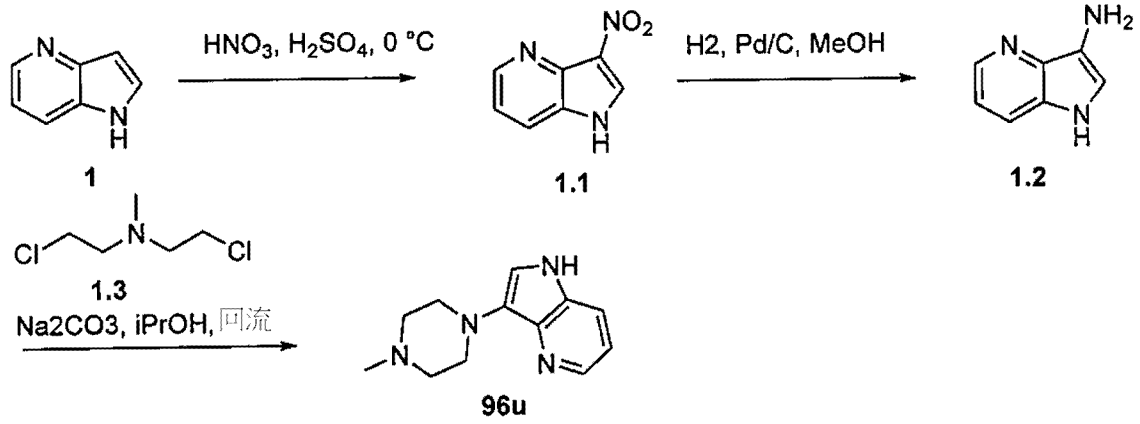
【1154】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (13g，43.33mmol，1.0eq)於甲醇(200ml)中之溶液中添加硼氫化鈉(2.404g，64.99mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並

減壓濃縮，得到粗物質。其藉由15%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**1.2.** (3.2g，產率：91.31%)。MS (ES): *m/z* 177.00 $[M+H]^+$。

【1155】 合成化合物**1.4.** 向**1.2** (1.5g，8.52mmol，1.0eq)於1, 4-二噁烷(25mL)中之溶液中添加**1.3** (0.721g，6.56mmol，0.8eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(2.35g，17.04mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.149g，1.70mmol，0.2eq)及碘化銅(0.323g，1.70mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.4.**(0.9g，產率：51.46%)。MS (ES): *m/z* 206.12 $[M+H]^+$。

【1156】 合成中間物**96t.** 向**1.4.** (0.9g，4.39mmol，1.0eq)於甲醇(20ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.4g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**96t** (0.540g，51.46%)。MS (ES): *m/z* 208.14 $[M+H]^+$。

【1157】 合成中間物**96u**



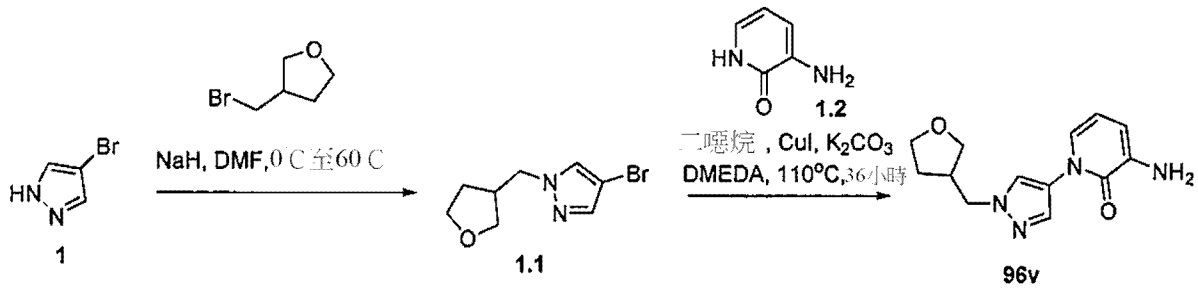
【1158】 合成化合物**1.1.** 在0℃下，向**1** (3g，16.93mmol，1.0 eq)

於硫酸(3mL)中之溶液中添加硝酸(2mL)並在0℃下攪拌1.5小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰水中並過濾沈澱之產物，充分乾燥，得到**1.1** (1.2g，43.45%)。MS(ES): *m/z* 164.50 $[M+H]^+$。

【1159】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (1.2g，7.36mmol，1.0eq)於甲醇(5mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.12g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**1.2** (0.75g，76.57.00%)。MS(ES): *m/z* 135.14 $[M+H]^+$。

【1160】 合成中間物**96u.** 向**1.3** (0.4g，1.025mmol，1.0eq)於異丙醇(100mL)中之溶液中添加碳酸鈉(0.217g，2.05mmol，2.0eq)及**1.2** (0.136g，1.025mmol，1.0eq)並在室溫下攪拌16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到減壓濃縮，得到**96u** (0.170g，30.66%)。MS(ES): *m/z* 217.35 $[M+H]^+$。

【1161】 合成中間物**96v**

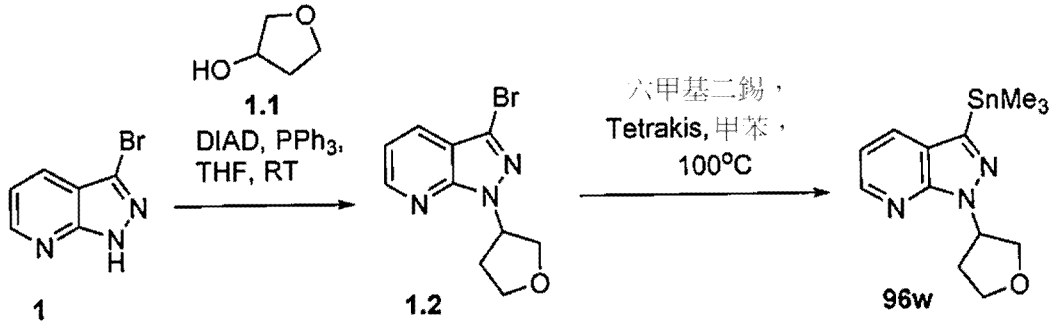


【1162】 合成化合物**1.1**在0℃下，向化合物**1** (1.4g，9.52mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(15mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(0.274g，11.42mmol，1.2eq)並在0℃下攪拌60分鐘，隨後逐滴添加3-(溴甲基)四氫呋喃(1.70g，10.47mmol，1.1eq)。在60℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機

層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化並在己烷中溶離產物，得到純**1.1** (0.800g，36.34%) MS(ES): *m/z* 232 $[M+H]^+$。

【1163】 合成中間物**96v**. 向**1.1** (0.800g，3.47mmol，1.0eq)及**1.2** (0.496g，4.51mmol，1.3eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.19g，8.67mmol，2.5eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.098g，0.520mmol，0.15eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.076g，0.867mmol，0.25eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱36小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在4.0%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96v** (0.150g，16.65%)。MS (ES): *m/z* 261.13 $[M+H]^+$。

【1164】 合成中間物**96w**

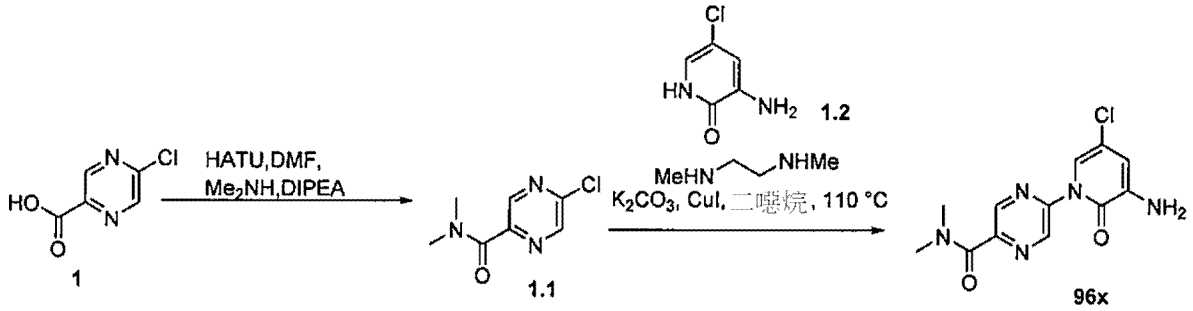


【1165】 合成化合物**1.2** 向**1** (0.6g，3.03mmol，1.0eq)及**1.1** (0.27g，3.03mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之溶液中添加三苯基膦(1.19g，4.54mmol，1.5eq)及偶氮二甲酸二異丙酯(0.918g，4.54mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用10%乙

酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (0.7g，86.17%)。MS(ES): *m/z* 269.11 $[M+H]^+$。

【1166】 合成中間物**96w.** 向**1.2** (0.52g，1.94mmol，1.0eq)於甲苯(26mL)中之溶液中添加六甲基二錫(1.91g，5.82mmol，3.0eq)及肆(三苯基膦)鈀(0) (0.224g，0.194mmol，2.0eq)。在氬氣氛圍下使反應混合物脫氣10分鐘。在100℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**96w** (0.35g，51.26%)。MS(ES): *m/z* 353.03 $[M+H]^+$。

【1167】 合成中間物**96x**

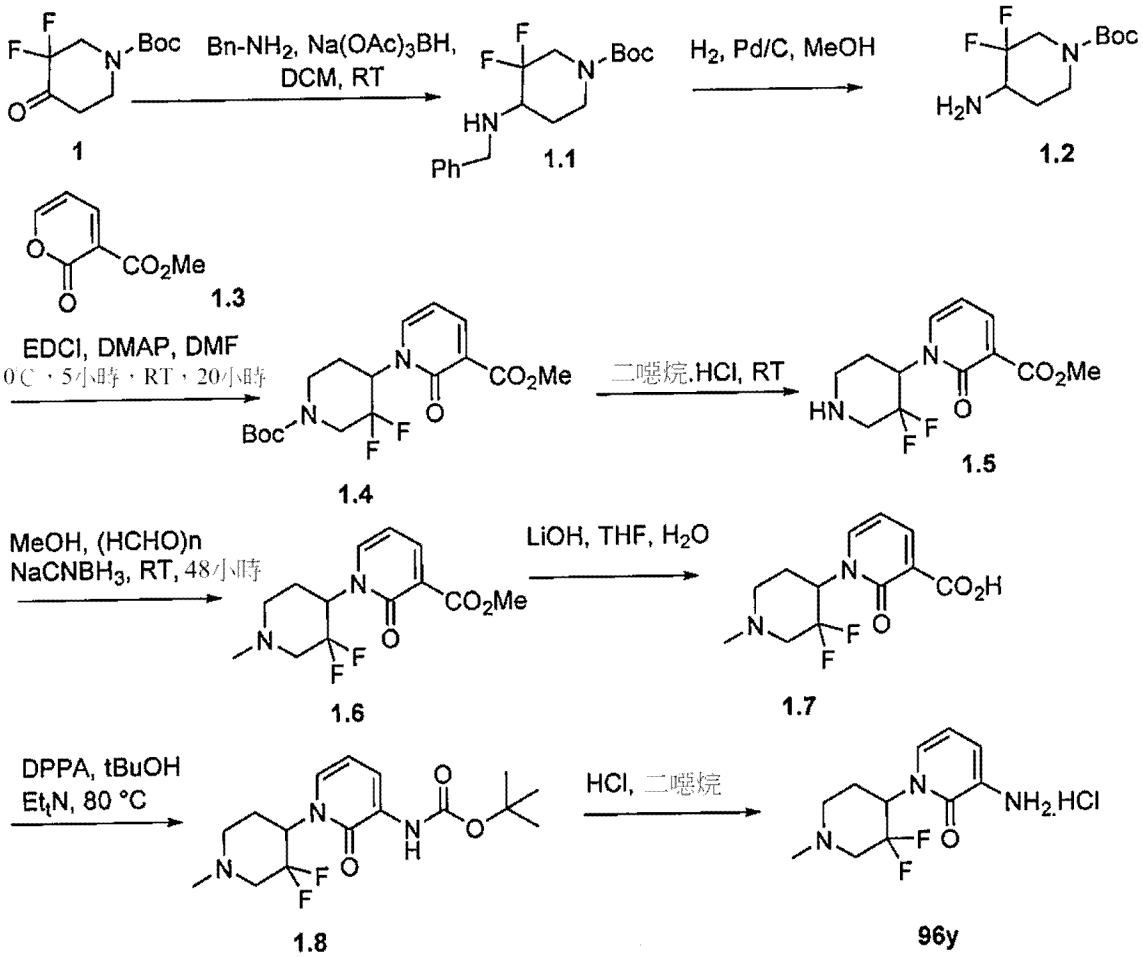


【1168】 合成化合物**1.1.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.1.** (產率：59.79%)。MS (ES): *m/z* 186.61 $[M+H]^+$。

【1169】 合成中間物**96x.** 向**1.1.** (1.4g，7.54mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加**1.2** (1.6g，11.31mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(2.0g，15.08mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.26g，3.01mmol，0.4eq)及碘化銅(0.28g，1.50mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽

水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96x** (0.36g，產率：16.25%)。MS (ES): *m/z* 294.71 $[M+H]^+$。

【1170】 合成中間物**96y**



【1171】 合成化合物**1.1**：在0℃下，向**1** (2g，8.51mmol，1.0eq)於二氯甲烷(50mL)中之冷溶液中添加苯甲胺(1.3g，12.7mmol，1.5eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(5.4g，25.53mmol，及3.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中，且用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進

一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.1** (1.2g，43.24%)。MS(ES): *m/z* 327.39 $[M+H]^+$。

【1172】 合成化合物**1.2**：向**1.1** (1.2g，3.6mmol，1.0eq)於甲醇(15mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.511g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物5小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**1.1** (0.8g，92.10%)。MS (ES): *m/z* 237 $[M+H]^+$。

【1173】 合成化合物**1.4**：向**1.3** (0.66g，4.2mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(50mL)中之冷溶液中添加**1.2** (1.0g，4.2mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基) 碳化二亞胺鹽酸鹽(0.104g，6.747mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.120g，1.05mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.4** (0.35g，22.21%)。MS(ES): *m/z* 373.45 $[M+H]^+$。

【1174】 合成化合物**1.5**：向**1.4** (0.520g，1.39mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到**1.5** (0.420g，99.95%)。MS(ES): *m/z* 273.35 $[M+H]^+$。

【1175】 合成化合物**1.6**：在0℃下，向**1.5** (0.41g，1.5mmol，1.0eq)於甲醇(50mL)中之冷溶液中添加三聚甲醛(0.27g，9.1mmol，6.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並逐份添加氰基硼氫化鈉(0.5g，

9.1mmol，6.0eq)及乙酸(0.54g，9.1mmol，6.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.6** (0.3g，69.59%)。MS(ES): *m/z* 287.5 $[M+H]^+$。

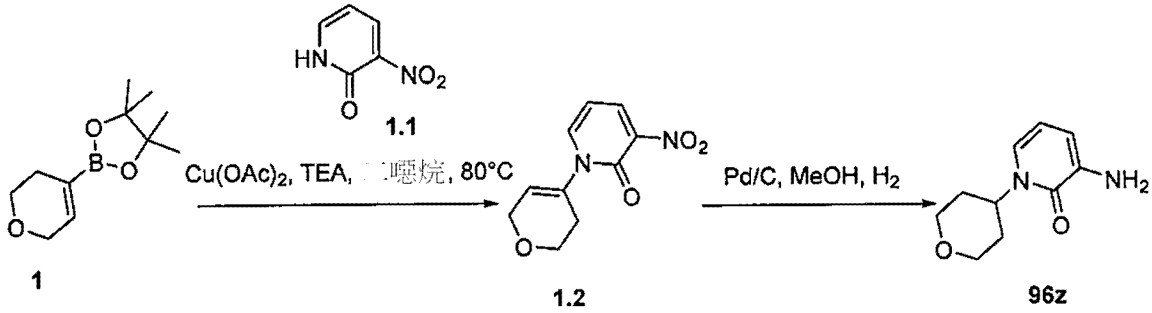
【1176】 合成化合物**1.7**：向**1.6** (0.3g，1.01mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.432g，10.10mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.7** (0.220g，77.1%)。MS(ES): *m/z* 274.5 $[M+H]^+$。

【1177】 合成化合物**1.8.** 在氮氣下，向**1.7** (0.220g，0.80mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.138g，1.36mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.286g，1.04mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.8** (0.160g，57.66%)。MS(ES): *m/z* 344.34 $[M+H]^+$。

【1178】 合成中間物**96y**：向**1.8** (0.160g，0.46mmol，1eq)於1,4-二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在

室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到**96y** (0.125g，95.21%)。MS(ES): *m/z* 280 $[M+H]^+$。

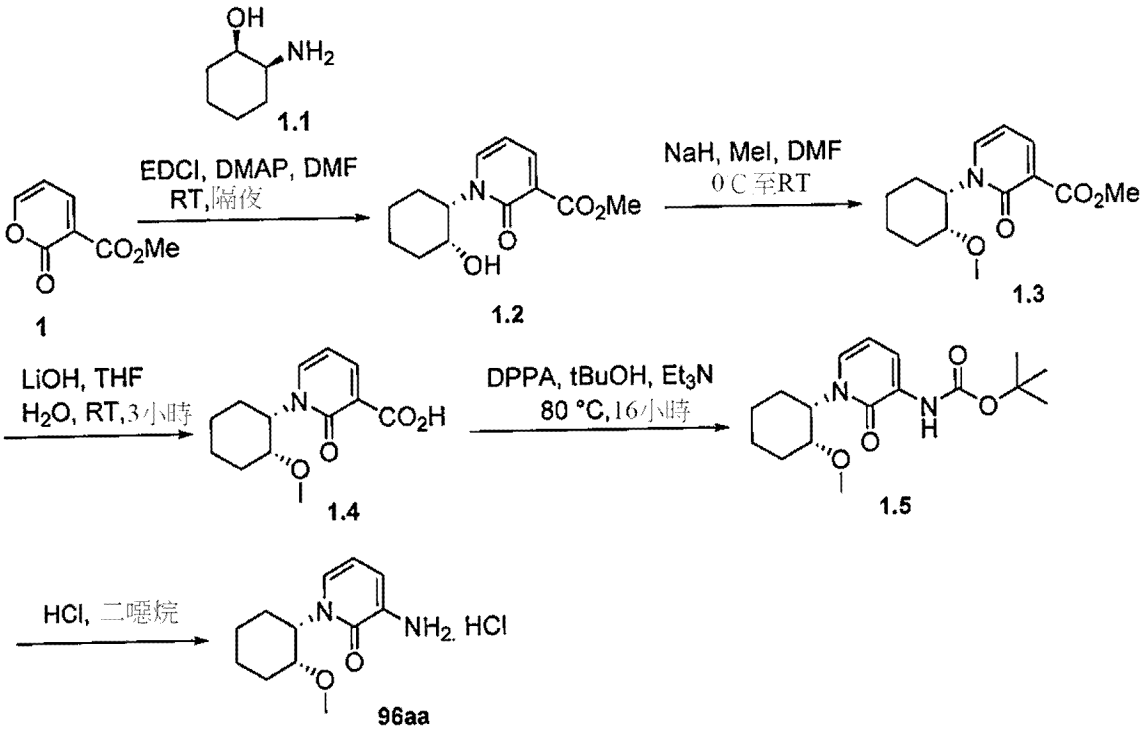
【1179】 合成中間物**96z**



【1180】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (3g，14.28mmol，1.0eq)及**1.1** (2.4g，17.14mmol，1.2eq)於二噁烷 (30mL)中之溶液中添加乙酸銅(2.60g，14.28mmol，1.0eq)及三乙胺(5.00mL，35.7mmol，2.5eq)。在80℃下攪拌反應5小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在10%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.380g，11.98%)，MS(ES): *m/z* 222.20 $[M+H]^+$。

【1181】 合成中間物**96z.** 向**1.1** (0.380g，1.71mmol，1.0eq)於甲醇(4ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.100g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.4%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96z** (0.120g，36.13%)。MS (ES): *m/z* 195.23 $[M+H]^+$。

【1182】 合成中間物**96aa**



【1183】 合成化合物**1.2.** 在0℃下，在氬氣下向**1.1** (5.0g，32.47 mmol，1.0eq)於*N,N*-二甲基甲醯胺(50mL)中之經攪拌溶液中一次性添加**1** (5.0g，32.47 mmol，1.0eq)，隨後添加二異丙基乙胺(6.3g，48.71 mmol，1.5eq)並在0℃下攪拌反應混合物3小時。在氬氣下，添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(8.1g，42.21 mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(1.0g，8.11 mmol，0.25eq)並在室溫下攪拌反應混合物隔夜。減壓濃縮反應混合物且殘餘物藉由管柱層析法，使用1.9%甲醇/二氯甲烷純化，得到純**1.2** (4.3g，52.76%)。MS(ES): *m/z* 252.42 $[M+H]^+$。

【1184】 合成化合物**1.3.** 在N_2下，在0℃下經10分鐘向**1.2** (4.0g，15.94 mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(40mL)中之經攪拌溶液中分數小份添加氫化鈉(1.3g，31.88mmol，2.0eq，60%分散液)。在室溫下攪拌15分鐘後，將反應混合物冷卻至0℃並經10分鐘緩慢逐滴添加碘甲烷(2.9g，20.72 mmol，1.3 eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時且接著用冰水淬滅

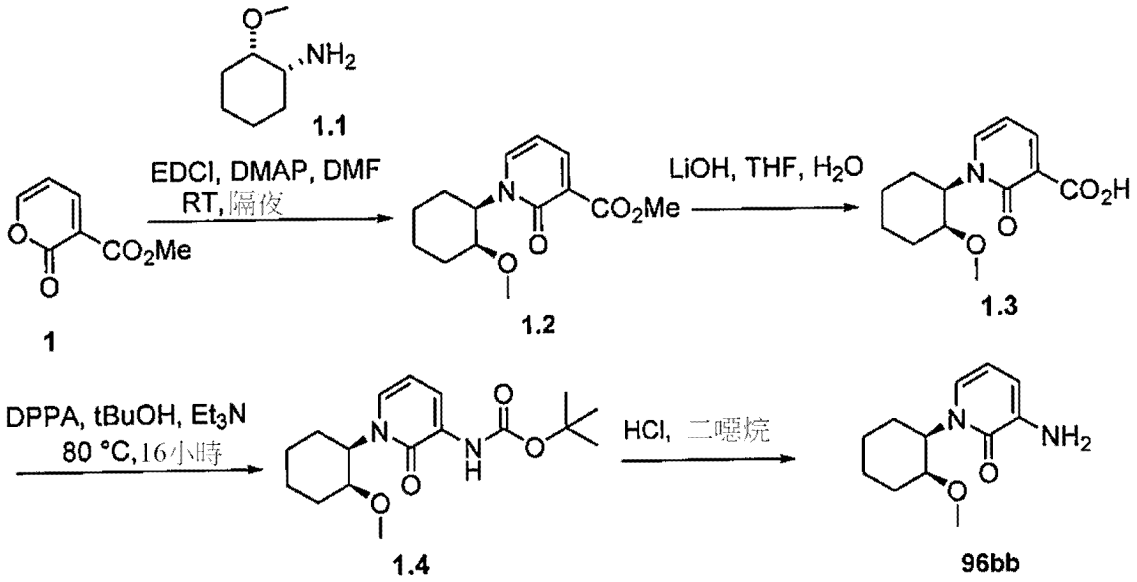
並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物。其藉由管柱層析法純化且化合物在30%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3** (2.30g，54.50%)。MS(ES): *m/z* 266.34 $[M+H]^+$。

【1185】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (2.30g，8.68 mmol，1.0eq)於四氫呋喃(70mL)中之經攪拌溶液中添加甲醇(24.5mL)及單水合氫氧化鋰(1.5g，34.72 mmol，4.0eq)於水(35 mL)中之溶液並在室溫下攪拌反應混合物3小時。真空濃縮反應混合物，且在0℃下藉由緩慢添加1N HCl將殘餘物調至pH 3。藉由過濾收集沈澱並乾燥，得到純化合物**1.4** (1.9 g，87.55%)。MS(ES): *m/z* 252.45 $[M+H]^+$。

【1186】 合成化合物**1.5.** 在N_2下，將**1.4** (1.90g，7.57 mmol，1.0eq)、第三丁醇(20mL)、疊氮磷酸二苯酯(2.9g，10.60 mmol，1.4 eq)及三乙胺(1.07g，10.60 mmol，1.4eq)之經攪拌混合物在80℃下加熱18小時。減壓蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水洗滌有機溶液。有機相經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物。其藉由管柱層析法純化且化合物在1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.5** (1.8g，74.07%)。MS(ES): *m/z* 323.34 $[M+H]^+$。

【1187】 合成中間物**96aa.** 在0℃下，在N_2下向**1.5** (1.8g，5.59 mmol)於二氯甲烷(18 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加4 M HCl之二噁烷溶液(15mL)並在室溫下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮反應混合物並用乙醚濕磨固體殘餘物，得到**96aa**之鹽酸鹽(1.20g，82.75%)。MS(ES): *m/z* 223.64 $[M+H]^+$。

【1188】 合成中間物**96bb**



【1189】 合成化合物**1.2.** 向**1** (3.0g，19.46mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(30mL)中之冷溶液中添加**1.1** (2.5g，19.46mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(3.9g，25.29mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.475g，3.89mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (1.1g，21.30%)。MS(ES): *m/z* 266.13 $[M+H]^+$。

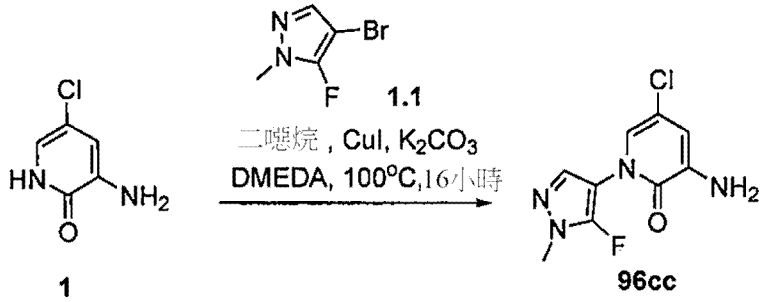
【1190】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (1.1g，4.14mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(22mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.993g，41.4mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.8g，76.79%)。MS(ES): *m/z*

252.12 $[M+H]^+$。

【1191】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.8g，3.18mmol，1.0eq)於第三丁醇(20mL)中之溶液中添加三乙胺(0.545g，5.40mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(1.1g，4.13mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.550g，53.58%)。MS(ES): *m/z* 323.19 $[M+H]^+$。

【1192】 合成中間物**96bb.** 向**1.4** (0.550g，1.70mmol，1eq)於二噁烷(12mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(24mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96bb.** (0.4g，98.89%)。MS(ES): *m/z* 223.14 $[M-HCl]^+$。

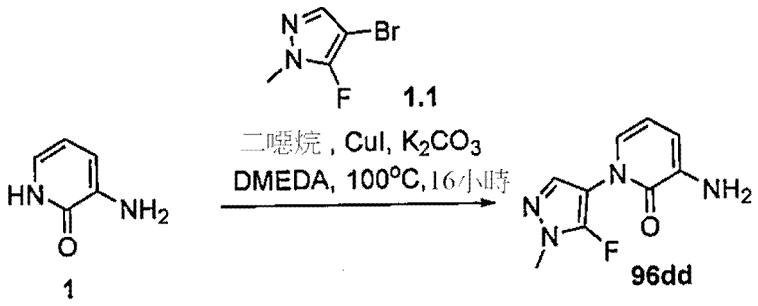
【1193】 合成中間物**96cc**



【1194】 合成中間物**96cc.** 向**1.** (0.180g，1.24mmol，1eq)及**1.1** (0.264g，1.48mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(6mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.342g，2.48mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.045g，0.24mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.043g，0.49mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱16小時。反應完成

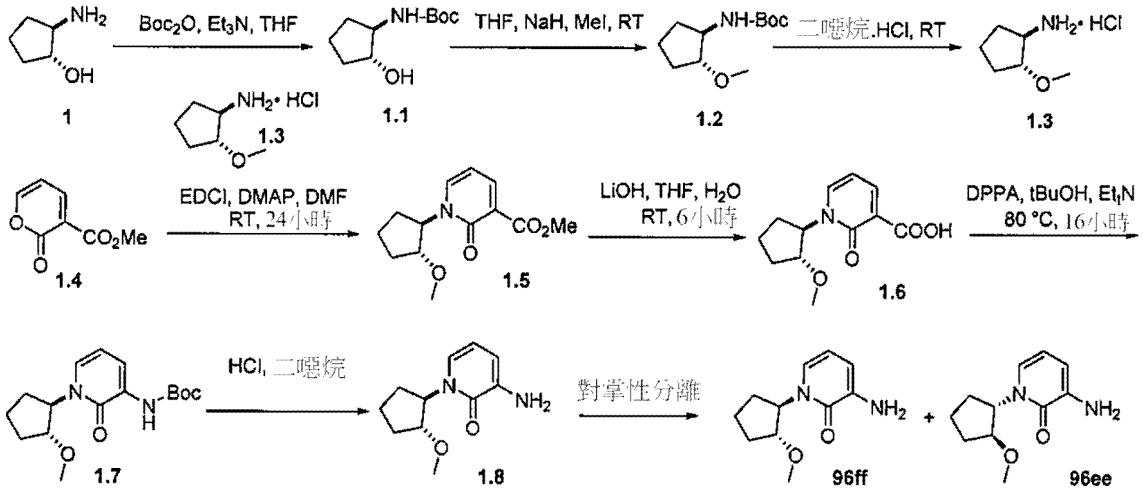
後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96cc** (0.050g，23.17%)。MS(ES): *m/z* 243.04 $[M+H]^+$。

【1195】 合成中間物**96dd**



【1196】 合成中間物**96dd.** 向**1.** (0.070g，0.63mmol，1.0eq)及**1.1** (0.123g，0.69mmol，1.1eq)於1,4-二噁烷(3mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.173g，1.26mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.022g，0.12mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.022g，0.25mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96dd.** (0.035g，26.45%)。MS(ES): *m/z* 209.08 $[M+H]^+$。

【1197】 合成中間物**96ee**及**96ff**



【1198】 合成化合物**1.1**：在0℃下，向**1.** (3g，29.7mmol，1.0eq)於甲醇(30mL)中之冷溶液中添加三乙胺(8.9g，89mmol，3eq)及二碳酸二第三丁酯(9.7g，44.5mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中且產物沈澱析出。減壓過濾固體化合物，得到**1.1**之粗物質(0.650g，39.87%)。MS(ES): *m/z* 252.5 $[M+H]^+$。

【1199】 合成化合物**1.2**：向**1.1** (4g，19.9mmol，1.0eq)於四氫呋喃(40mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(1.5g，39.8mmol，2.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並添加碘甲烷(4g，28.5mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應混合物6小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (2.8g，65.44%)。MS(ES): *m/z* 216.5 $[M+H]^+$。

【1200】 合成化合物**1.3**：向**1.2** (1.8g，8.33mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(4mL)中之冷溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**1.3** (1.2g，94.98%)。MS(ES): *m/z* 152.63 $[M+H]^+$。

【1201】 合成化合物**1.5**：向**1.4** (1g，6.4mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中之冷溶液中添加**1.3** (0.98g，6.4mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.59g，8.32mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.192g，1.6mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.5** (0.650g，39.87%)。MS(ES): *m/z* 252.5 $[M+H]^+$。

【1202】 合成化合物**1.6**：向**1.5** (0.650g，2.58mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1g，25.79 mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.6** (0.4g，65.18%)。MS(ES): *m/z* 238.23 $[M+H]^+$。

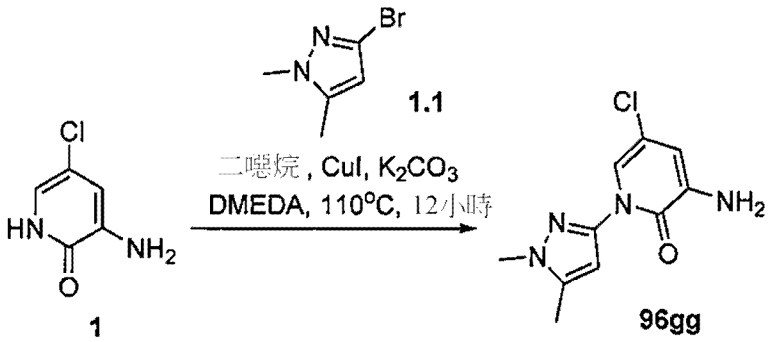
【1203】 合成化合物**1.7**：在氮氣下，向**1.6** (0.40g，1.68mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.29g，2.86mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.6g，2.18mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己

烷中溶離，得到純**1.7** (0.190g，36.54%)。MS(ES): *m/z* 309.38 $[M+H]^+$。

【1204】合成化合物**1.8**：向**1.7** (0.190g，0.61mmol，1eq)於1,4-二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(5mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**1.8** (0.1g，77.93%)。MS(ES): *m/z* 210 $[M+H]^+$。

【1205】合成中間物**96ff**及**96ee**：使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)且以含0.360%二乙胺之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**1.8**之異構體(0.1g)，得到純溶離份-1及溶離份-2。溶離份-1在30℃下減壓濃縮，得到0.04g。MS(ES): *m/z* 210 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，對掌性HPLC純度：100%。溶離份-2在30℃下減壓濃縮，得到0.045g。MS (ES): *m/z* 210 $[M+H]^+$，LCMS純度：98%，對掌性HPLC純度：100%。

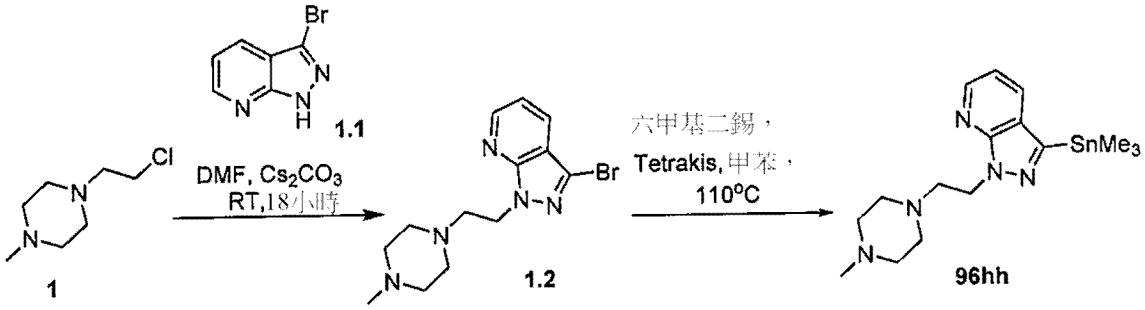
【1206】合成中間物**96gg**



【1207】合成中間物**96gg.** 向**1**(1g，6.92mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加**1.1** (1.8g，10.38mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.9g，13.84mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.24g，2.76mmol，0.4eq)及碘化銅(0.26g，1.38mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將

反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96gg** (0.27g，產率：16.35%)。MS (ES): *m/z* 239.68 $[M+H]^+$。

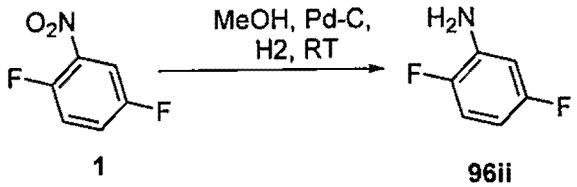
【1208】 合成中間物**96hh**



【1209】 合成化合物**1.2.** 向**1.0** (1 gm, 6.14mmol，1.0eq)及**1.1** (1.45g，7.36mmol，1.2eq)於N-N-二甲基甲醯胺(20mL)中之溶液中添加碳酸銫(3.99gm, 12.28mmol，2.0eq)並在室溫下攪拌18小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物藉由管柱層析法，使用矽膠(100-200目)在40-80%乙酸乙酯/己烷中溶離純化合物進行純化，得到純**1.2.** (0.580g，29.10%)。MS (ES): *m/z* 325.07 $[M+H]^+$。

【1210】 合成中間物**96hh.** 使氬氣淨化穿過**1.2** (0.580g，1.78mmol，1.0eq)於甲苯(15mL)中之經攪拌溶液，保持10分鐘，隨後添加六甲基二錫(0.583g，1.78 mmol，1.0eq)及肆(三苯基膦)鈀(0) (0.205g，0.17 mmol，0.1eq)且再淨化5分鐘。在100℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**96hh.** (0.300g，41.09%)，MS (ES): *m/z* 409.13 $[M+H]^+$。

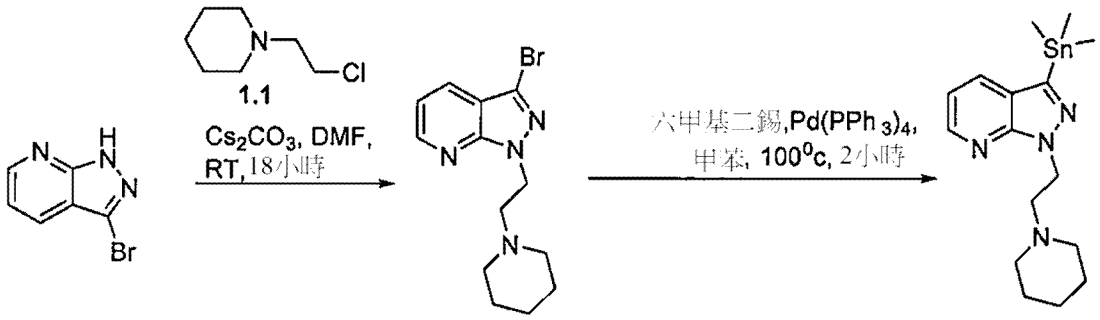
【1211】 合成中間物**96ii**



1 **96ii**

【1212】 合成中間物**96ii.** 向**1** (1.0g，6.29mmol，1.0eq)於甲醇(25mL)中之溶液中添加10%鈀/木炭(0.200g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2-3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**96ii** (0.8g，98%)。MS(ES): *m/z* 130.11 $[M+H]^+$。

【1213】 合成中間物**96jj**



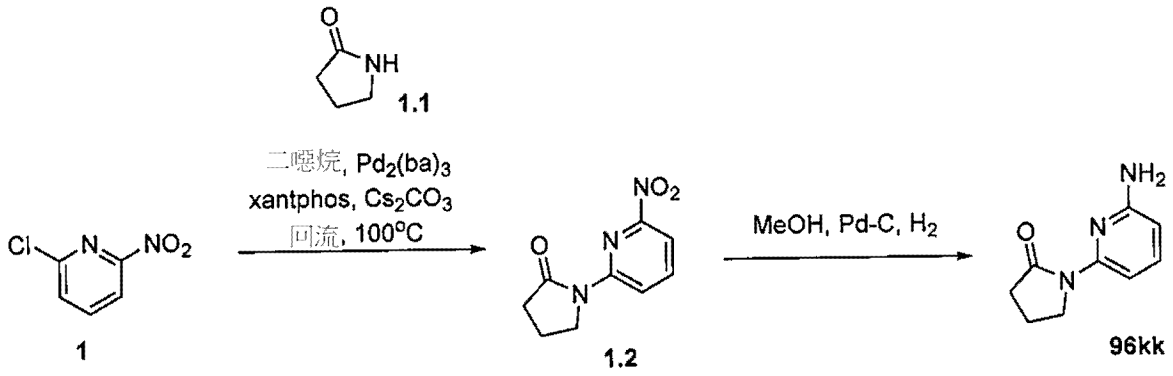
1.0 **1.2** **96jj**

【1214】 合成化合物**1.2.** 將**1.0** (1.0g，5.05 mmol，1.0eq)、**1.1** (0.910 g，6.06 mmol，1.2eq)及碳酸銫(3.3g，10.10 mmol，2.0eq)於N-N-二甲基甲醯胺(20mL)中之混合物在室溫下攪拌18小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物藉由管柱層析法，在40-80%乙酸乙酯/己烷中溶離純化合物進行純化，得到純**1.2** (1.3g，83.34%)。MS (ES): *m/z* 310.51 $[M+H]^+$。

【1215】 合成化合物**1.3.** 使氬氣淨化穿過**1.2** (0.5g，1.6 mmol，1.0eq)、六丁基二錫(0.530g，1.60mmol，1.0eq)於甲苯(15mL)中之經攪

拌溶液10分鐘。將肆(三苯基膦)鈀(0) (0.185g，0.16 mmol，0.1eq)添加至其中且再淨化5分鐘。在100℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.3** (0.710g)，MS (ES): *m/z* 395.63 $[M+H]^+$。

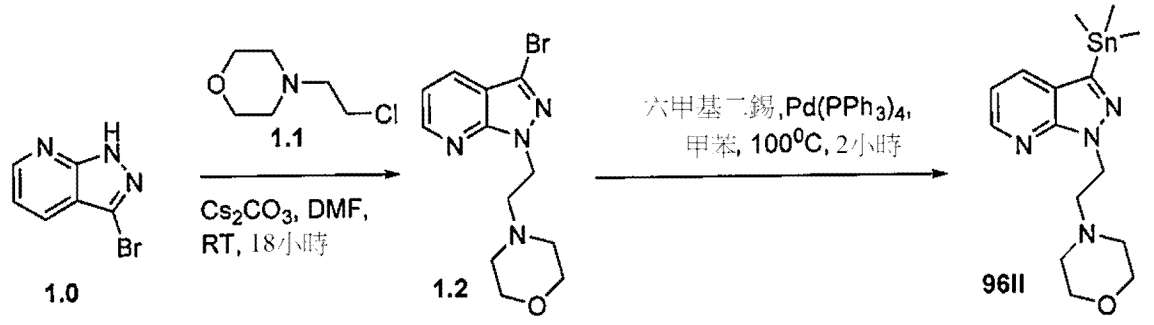
【1216】 合成中間物**96kk**



【1217】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.2.** (1.1g，產率：56.11%)，MS (ES): *m/z* 208.07 $[M+H]^+$。

【1218】 合成中間物**96kk.** 向**1.2** (1.1g，5.30mmol，1.0eq)於甲醇(12mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.48g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用戊烷濕磨進一步純化，得到純**96kk.** (0.620g，65.90%)。MS (ES): *m/z* 178.09 $[M+H]^+$。

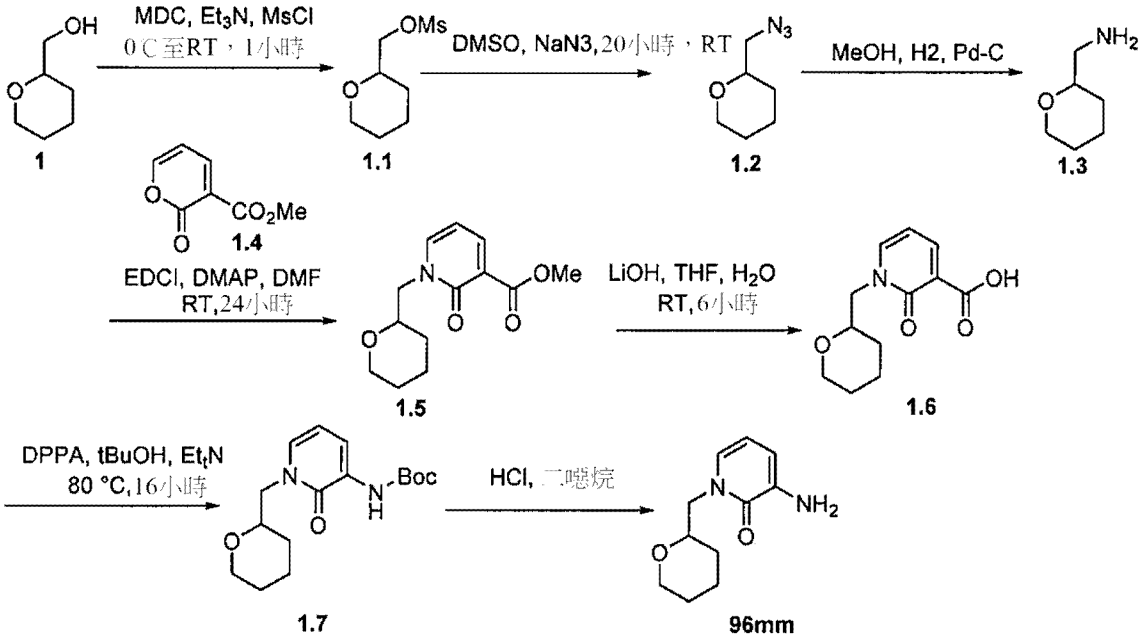
【1219】 合成中間物**96ll**



【1220】 合成化合物**1.2.** 將**1.0** (1.0 gm, 5.05 mmol，1.0eq)、**1.1** (0.910 g，6.06mmol，1.2eq)及碳酸銫(3.3g，10.10mmol，2.0eq)於N-N-二甲基甲醯胺(20mL)中之溶液在室溫下攪拌18小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析法，使用矽膠(100-200目)，在40-80%乙酸乙酯/己烷中溶離純化合物進行純化，得到純**1.2** (0.600g，38.21%)。MS (ES): *m/z* 312.51 $[M+H]^+$。

【1221】 合成中間物**96ll.** 使氬氣淨化穿過**1.2** (0.5g，1.6mmol，1.0eq)、六丁基二錫(0.530g，1.60mmol，1.0eq)於甲苯(15mL)中之經攪拌溶液，保持10分鐘。將肆(三苯基膦)鈀(0) (0.185g，0.16mmol，0.1eq)添加至其中且再淨化5分鐘。在100℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**96ll** (0.710g)，MS (ES): *m/z* 397.63 $[M+H]^+$。

【1222】 合成中間物**96mm**



【1223】 合成化合物**1.1.** 在0℃下，向**1** (5g，43.10mmol，1.0eq)於二氯甲烷(50mL)中之冷溶液中添加三乙胺(0.870g，86.2mmol，5.0eq)，隨後逐滴添加甲磺醯氯(0.982g，86.2mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到純物質**1.1**. (3.4g，40.66%)，MS(ES): *m/z* 195.25 $[M+H]^+$。

【1224】 合成化合物**1.2.** 在室溫下，向**1.1** (3.4g，5.15mmol，1.0eq)於二甲基亞碸(10mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(3.7g，56.7mmol，11eq)。在室溫下攪拌反應20小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到純物質**1.2**. (2.3g，93.08%)，MS(ES): *m/z* 141.11 $[M+H]^+$。

【1225】 合成化合物**1.3.** 向**1.1** (2.3g，16.29mmol，1.0eq)於甲醇(45ml)中之溶液中添加鈀/木炭(1.2g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**1.3** (1.7g，91.93%)。MS (ES): *m/z* 116.18 $[M+H]^+$。

【1226】 合成化合物**1.5.** 向**1.3** (0.373g，3.24mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(5mL)中之冷溶液中添加**1.4** (0.500g，3.24mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.810g，4.22mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.079g，0.649mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得

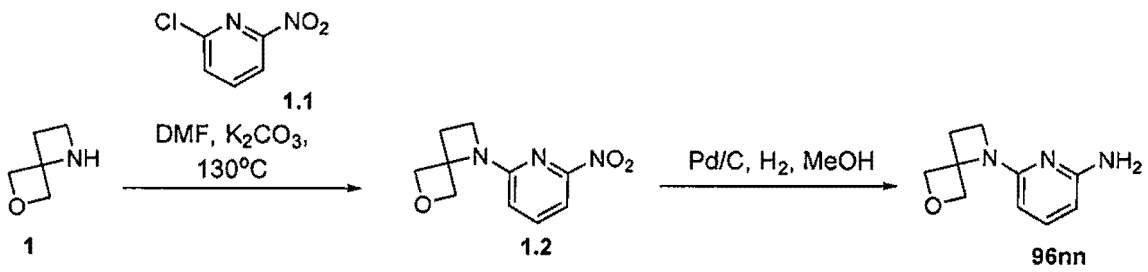
到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.5** (0.240g，29.49%)。MS(ES): *m/z* 252.28 $[M+H]^+$。

【1227】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.240g，0.956mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(5mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.219g，9.56mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.6** (0.210g，92.67%)。MS(ES): *m/z* 238.26 $[M+H]^+$。

【1228】 合成化合物**1.7.** 在氮氣下，向**1.6** (0.210g，0.885mmol，1.0eq)於第三丁醇(5mL)中之溶液中添加三乙胺(0.151g，1.50mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.316g，1.15mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.7** (0.172g，63%)。MS(ES): *m/z* 309.38 $[M+H]^+$。

【1229】 合成中間物**96mm.** 向**1.7** (0.172g，0.55mmol，1eq)於二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96mm** (0.110g，80.59%)。MS(ES): *m/z* 208.72 $[M-HCl]^+$。

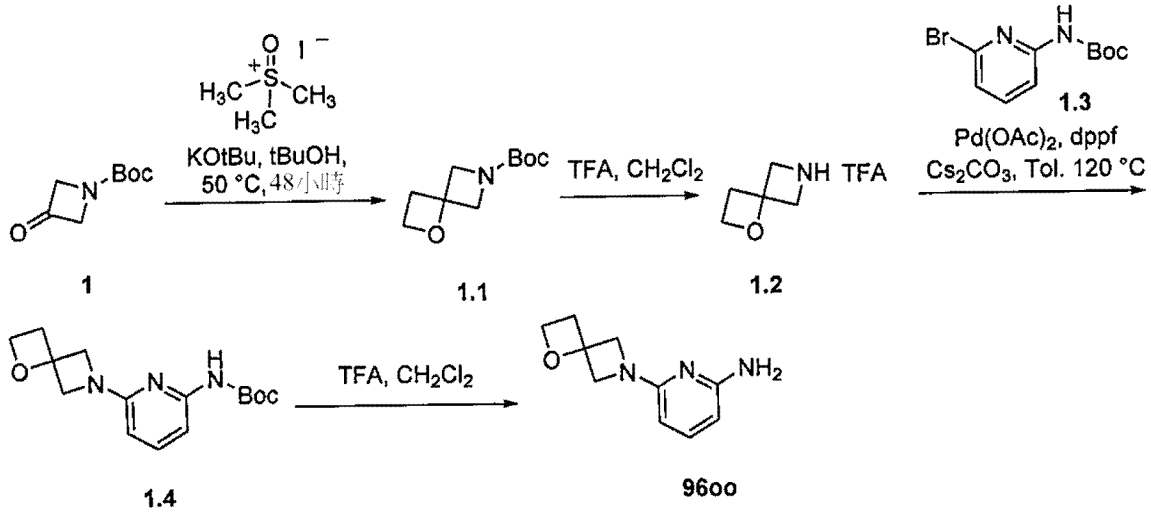
【1230】 合成中間物**96nn**



【1231】 合成化合物**1.2.** 在室溫下，向化合物**1** (0.500 g，5.04mmol，1.0eq)及化合物**1.1** (0.878g，5.54mmol，1.1eq)於二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.47g，25.2mmol，5.0eq)。使反應混合物脫氣10分鐘並在130℃下加熱8小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由20%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**1.2.** (0.2g，產率：18.82%)。MS (ES): *m/z* 221.22 $[M+H]^+$。

【1232】 合成中間物**96nn.** 向**1.2** (0.2g，0.90mmol，1.0eq)於甲醇(5ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.104g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**96nn.** (0.170g，98.33%)。MS (ES): *m/z* 192.11 $[M+H]^+$。

【1233】 合成中間物**96oo**



【1234】 合成化合物**1.1**：向**1** (3g，17.55mmol，1.0 eq)於第三丁醇中之溶液中添加第三丁醇鉀(4.9g，43.87mmol，2.5eq)、三甲基氧化銻碘(9.6g，43.87mmol，2.5eq)並在50℃下攪拌48小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.1** (1.5g，42.96%)。MS(ES): *m/z* 200.20 $[M+H]^+$。

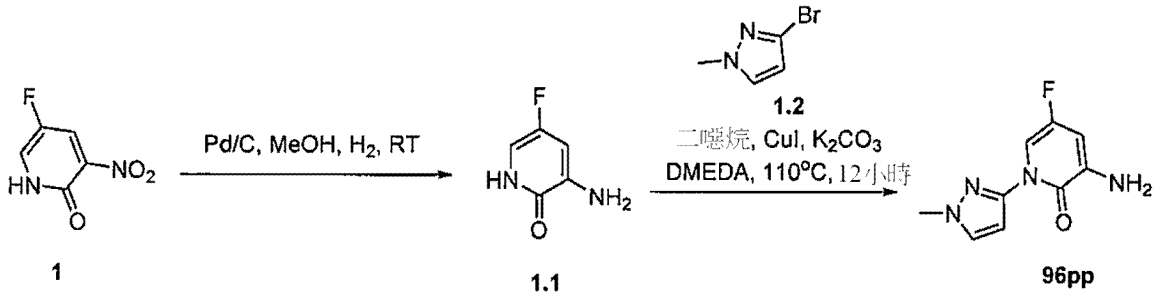
【1235】 合成化合物**1.2**：將化合物**1.1** (1.5g，7.53mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(2mL)中並將4M HCl之二噁烷溶液(0.2mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.2** (0.6g，80.40%)。MS (ES): *m/z* 100.1 $[M+H]^+$。

【1236】 合成化合物**1.4**：向**1.2** (1g，4.69mmol，1.0eq)於甲苯(20mL)中之溶液中添加**1.3** (1.5g，5.6mmol，1.2eq)、碳酸銫(3g，9.38mmol，2.0eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加乙酸鈀(0) (0.052g，0.234mmol，0.05eq)及1,1'-二茂鐵二基-雙(二苯基膦) (0.259.9g，0.469mmol，0.1eq)，再脫氣5分鐘。在120℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙

酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用3%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.4** (0.450, 15.31%)。MS(ES): *m/z* 292.3 $[M+H]^+$。

【1237】 合成化合物**1.5.** 將化合物**1.4** (0.45g，1.5mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(2mL)中並將4M HCl之二噁烷溶液(0.2mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.5** (0.24g，81.26%)。MS (ES): *m/z* 192.23 $[M+H]^+$。

【1238】 合成中間物**96pp**



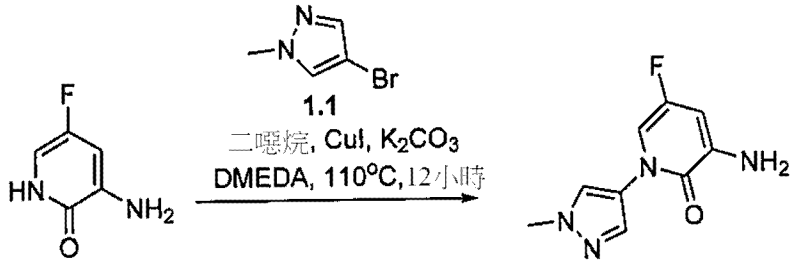
1 1.1 96pp

【1239】 合成化合物**1.1.** 向**1** (1g，6.33mmol，1.0eq)於甲醇(10mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.1g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**1.1** (0.75g，93.00%)。MS(ES): *m/z* 129.11 $[M+H]^+$。

【1240】 合成中間物**96pp.** 向**1.1** (1g，7.81mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加**1.2** (1.88g，11.72mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.9g，15.62mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.38g，3.125mmol，0.4eq)及碘化銅(0.19g，1.56mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機

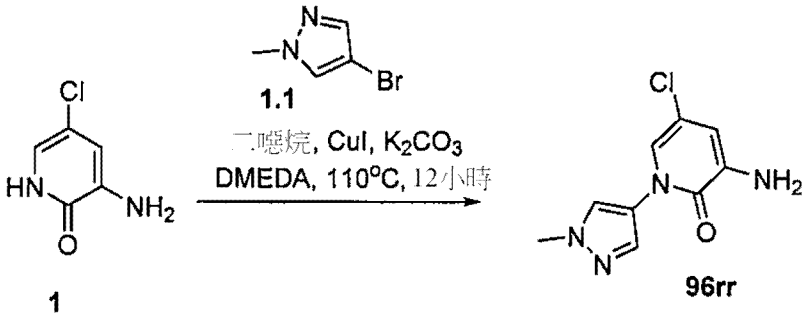
層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96pp** (0.40g，產率：24.24%)。MS (ES): *m/z* 208.20 $[M+H]^+$。

【1241】 合成中間物**96qq**



【1242】 合成中間物**96qq.** 向**1** (1g，7.81mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加**1.1** (1.8g，11.57mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(2.1g，15.62mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.274g，3.21mmol，0.4eq)及碘化銅(0.296 g，1.56 mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96qq** (0.610g，產率：37.53%)。MS (ES): *m/z* 209.08 $M+H]^+$。

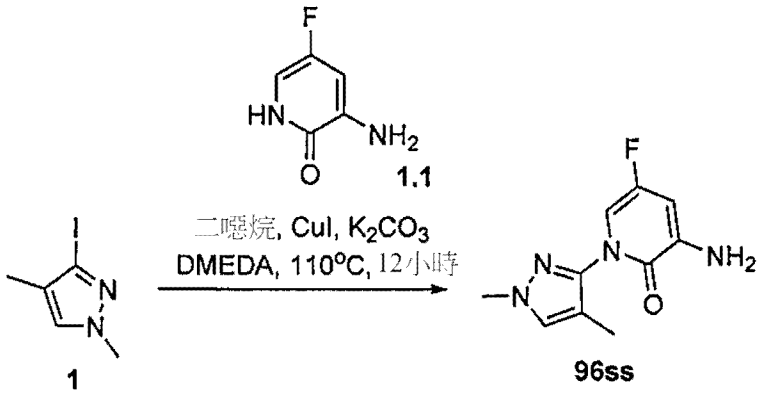
【1243】 合成中間物**96rr.**



【1244】 合成中間物**96rr.** 向**1** (1g，6.92mmol，1.0eq)於1,4-二噁

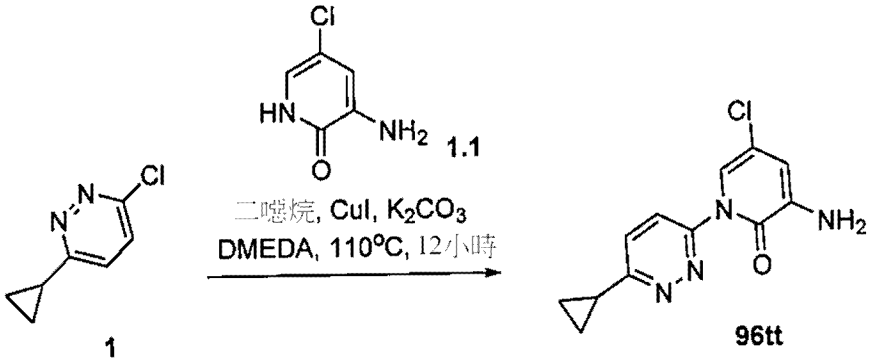
烷(100mL)中之溶液中添加**1.1** (1.6g，10.38mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.9g，13.84mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.24g，2.76mmol，0.4eq)及碘化銅(0.26g，1.38mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96rr** (0.70g，產率：45.04%)。MS (ES): *m/z* 225.65 $[M+H]^+$。

【1245】 合成中間物**96ss.**



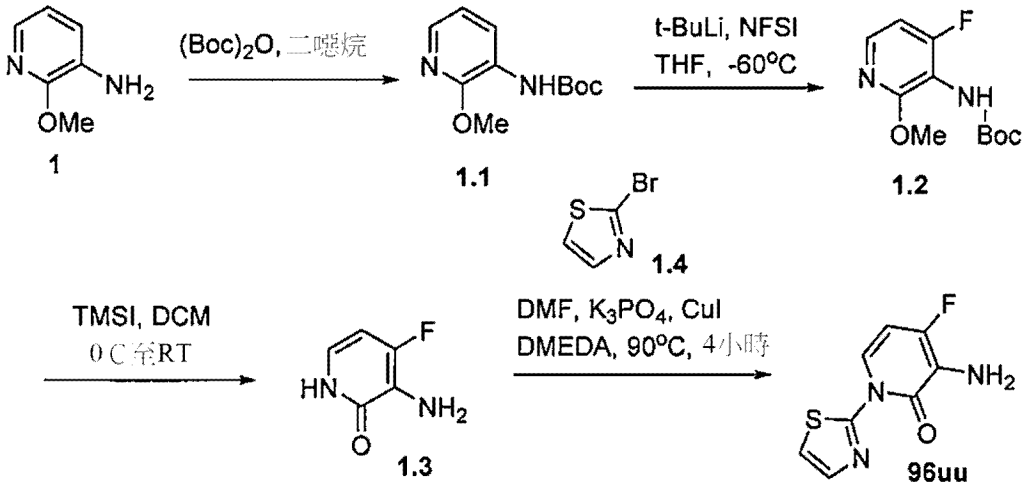
【1246】 合成中間物**96ss.** 向**1** (0.8g，3.60mmol，1eq)於1,4-二噁烷(40mL)中之溶液中添加**1.1** (0.599g，4.68mmol，1.3 eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.24g，9.0mmol，2.5eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.079g，0.9mmol，0.25eq)及碘化銅(0.102g，0.54mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96ss** (0.045g，產率：5.62%)。MS (ES): *m/z* 223.10 $[M+H]^+$。

【1247】 合成中間物**96tt.**



【1248】 合成中間物**96tt.** 向**1** (0.850g，5.50mmol，1eq)及**1.1** (1.03g，7.15mmol，1.3eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.51g，11.0mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.209g，1.1mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.193g，2.2mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱12小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在0.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96tt** (0.121g，8.38%)。MS(ES): *m/z* 263.70 $[M+H]^+$。

【1249】 合成中間物**96uu.**



【1250】 合成化合物**1.1.** 在室溫下，在N_2下向**1** (10.0g，80.64

mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸二第三丁酯(1.595g，11.56mmol，1.2eq)並在100℃下加熱反應混合物14小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冷水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (12.0g，66.66%)。MS(ES): *m/z* 225.44 $[M+H]^+$。

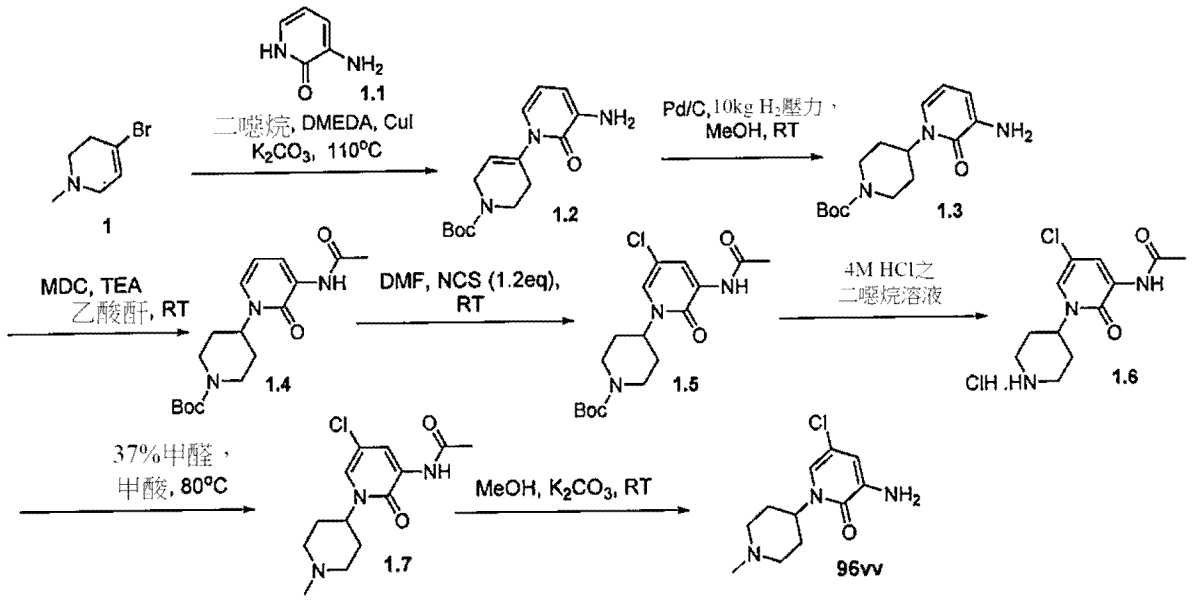
【1251】 合成化合物**1.2.** 在-70℃下，在氬氣下經20分鐘向**1.1** (10.0g，44.64 mmol，1.0eq)於無水四氫呋喃(200mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加第三丁基鋰(105mL，1.7 M之戊烷溶液，178.57 mmol，4.0eq)。使反應混合物經40分鐘升溫至-25℃，攪拌10分鐘並將其再冷卻至-70℃。經5分鐘逐滴添加*N*-氟苯磺醯胺(15.0g，47.61 mmol，1.06eq)於無水四氫呋喃(50mL)中之溶液並經40分鐘使混合物升溫至-20℃。藉由緩慢添加冷水淬滅反應並用乙酸乙酯萃取產物。合併之有機層經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在4%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (5.2g，48.06%)。MS(ES): *m/z* 243.425 $[M+H]^+$。

【1252】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，在N_2下向**1.2** (5.0g，20.66 mmol，1.0eq)於二氯甲烷(50mL)中之經攪拌溶液中添加三甲基矽烷基碘化物(4.6g，22.72 mmol，1.1eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液逐滴並在室溫下攪拌反應混合物4小時。減壓濃縮反應混合物。將殘餘物與二氯甲烷(10mL)混合並添加一些濕硫代硫酸鈉晶體。攪拌混合物直至褐色消失。過濾混合物並將所得固體殘餘物與含20%甲醇之二氯甲烷一起攪拌，過濾並減壓濃縮濾液，得到**1.3** (1.0g，34.42%)。^1H NMR (DMSO-d_6,

400MHZ): 11.56 (brs, 1H), 6.76-6.72 (t, *J*= 7.2Hz, 1H), 6.24-6.20 (t, *J*= 7.6Hz, 1H), 4.76(s, 2H)。

【1253】 合成中間物**96uu.** 向**1.3** (0.650g，5.08 mmol，1.0eq)及**1.4** (1.33g，7.62 mmol，1.5eq)於二甲基甲醯胺(16mL)中之脫氣溶液中添加正磷酸鉀(2.15g，10.15 mmol，2.0eq)、碘化亞銅(0.193g，1.02 mmol，0.2eq)及*N,N'*-二甲基乙二胺(0.180g，2.03 mmol，0.4eq)並在N_2下，在90℃下加熱反應混合物4小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾並減壓濃縮濾液，得到殘餘物，藉由管柱層析法進一步純化且化合物在8.5%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**96uu** (0.100g，9.35%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.20-8.15 (t, *J*= 7.2Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, *J*= 3.6Hz, 1H), 7.67-7.60 (d, *J*= 3.6Hz, 1H), 6.72-6.67 (t, *J*= 8.4Hz, 1H), 5.41 (s, 2H)。

【1254】 合成中間物**96vv.**



【1255】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (4.0g，22.72mmol，1eq)及**1.1** (3.0g，27.26mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(120mL)中之溶液中添加碳酸鉀(6.2g，45.44mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.864g，

4.54mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.799g，9.08mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.2.** (3.2g，48.34%)。MS(ES): *m/z* 292.16 $[M+H]^+$。

【1256】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (3.2g，10.99mmol，1.0eq)於甲醇(60ml)中之溶液中添加鈀/木炭(1.5g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**1.3.** (2.0g，62.07%)。MS (ES): *m/z* 294.18 $[M+H]^+$。

【1257】 合成化合物**1.4**在0℃下，向**1.3** (2.0g，6.82mmol，1.0eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液中添加三乙胺(1.3g，13.64mmol，2.eq)及乙酸酐(3.4g，34.1mmol，5.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.4.** (1.7g，產率：74.35%)。MS (ES): *m/z* 336.19 $[M+H]^+$。

【1258】 合成化合物**1.5.** 在0℃下，向**1.4** (1.5g，4.47mmol，1.0eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液中添加N-碘代琥珀醯亞胺(1.2g，5.36mmol，1.2.eq)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯

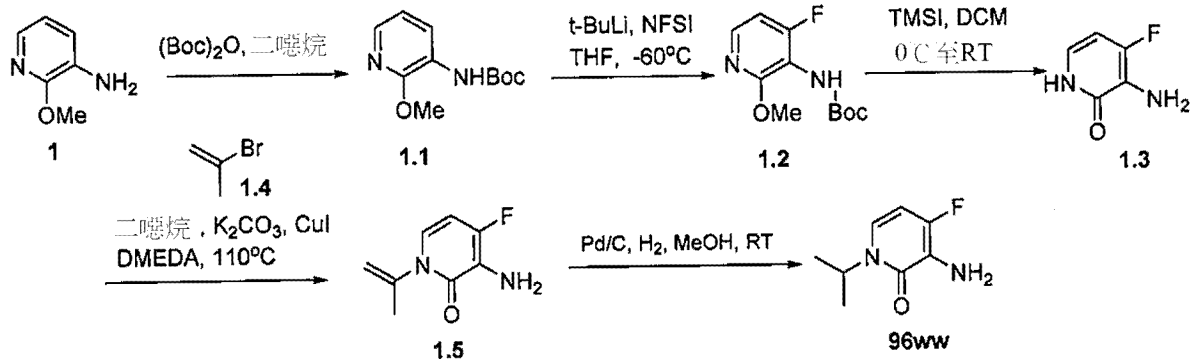
甲烷進一步純化，得到**1.5.** (0.810g，產率：48.97%)。MS (ES): *m/z* 370.15 $[M+H]^+$。

【1259】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.810g，2.19mmol，1eq)於二噁烷(12mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(6mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**1.6.** (0.726g，98.42%)。MS(ES): *m/z* 307.07 $[M+HCl]^+$。

【1260】 合成化合物**1.7.** 向**1.6** (0.726g，2.37mmol，1.0eq)於甲醇(20mL)中之溶液中添加甲醛(0.142g，4.74mmol，2.0eq)及甲酸(2ml)。在80℃下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由4%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.7.** (0.510g，產率：75.80%)。MS (ES): *m/z* 284.11 $[M+H]^+$。

【1261】 合成中間物**96vv.** 向**1.7** (0.510g，1.79mmol，1.0eq)於甲醇(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.494g，3.58mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96vv.** (0.260g，產率：59.85%)。MS (ES): *m/z* 242.10 $[M+H]^+$。

【1262】 合成中間物**96ww.**



【1263】 合成化合物**1.1.** 在室溫下，在N_2下向**1** (10.0g，80.64 mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸二第三丁酯(1.595g，11.56mmol，1.2eq)並在100℃下加熱反應混合物14小時。將反應混合物轉移至冷水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (12.0g，66.66%)。MS(ES): *m/z* 225.44 $[M+H]^+$。

【1264】 合成化合物**1.2.** 在-70℃下，在氬氣下經20分鐘向**1.1** (10.0g，44.64 mmol，1.0eq)於無水四氫呋喃(200mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加第三丁基鋰(105mL，1.7 M之戊烷溶液，178.57 mmol，4.0eq)。經40分鐘使反應混合物升溫至-25℃，攪拌10分鐘並將其再冷卻至-70℃。經5分鐘逐滴添加*N*-氟苯磺醯胺(15.0g，47.61 mmol，1.06eq)於無水四氫呋喃(50mL)中之溶液並經40分鐘使混合物升溫至-20℃。藉由緩慢添加冷水淬滅反應並用乙酸乙酯萃取產物。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在4%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (5.2g，48.06%)。MS(ES): *m/z* 243.425 $[M+H]^+$。

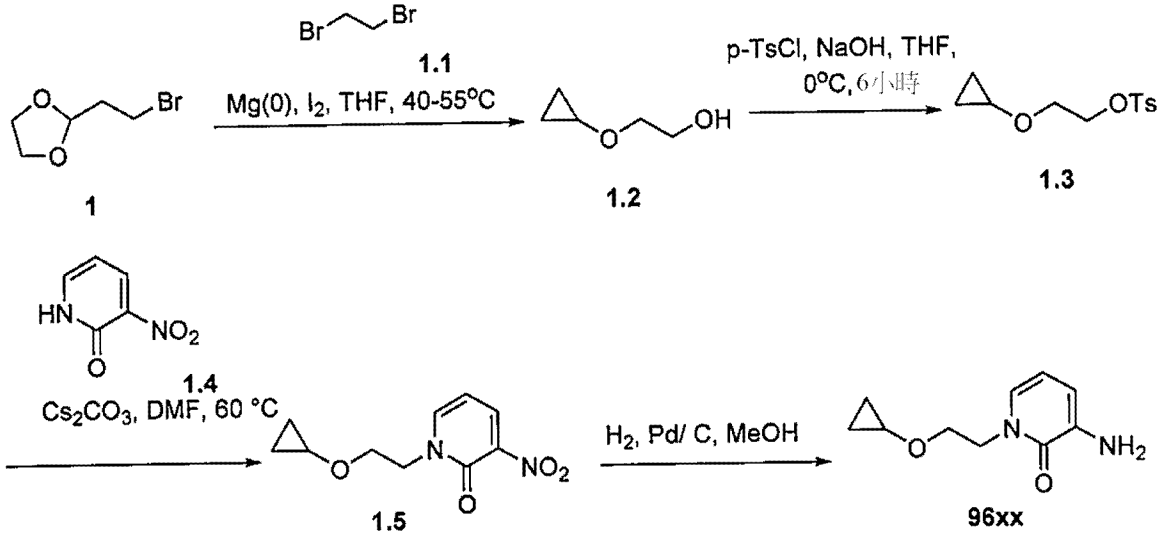
【1265】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，在N_2下向**1.2** (5.0g，20.66 mmol，1.0eq)於二氯甲烷(50mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三甲基矽烷基碘化物(4.6g，22.72 mmol，1.1eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液並在室溫下攪拌反應混合物4小時。減壓蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於二氯甲烷中並添加一些濕硫代硫酸鈉晶體。攪拌混合物直至褐色消失。過濾混合物並用含30%乙酸乙酯之己烷洗滌固體殘餘物，充分乾燥，得到**1.3**

(1.0g，34.42%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 11.56 (brs, 1H), 6.76-6.72 (t, *J*= 7.2Hz, 1H), 6.24-6.20 (t, *J*= 7.6Hz, 1H), 4.76(s, 2H)。

【1266】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (0.600g，4.68 mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(12mL)中之脫氣溶液中添加**1.4** (0.680g，5.63 mmol，1.2eq)、碳酸鉀(1.6g，11.72 mmol，2.5eq)、碘化亞銅(0.178g，0.94 mmol，0.2eq)及*N,N'*-二甲基乙二胺(0.163g，1.84 mmol，0.4eq)並在N_2下，在100℃下加熱反應混合物14小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾並減壓濃縮濾液，得到殘餘物，藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.0%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.5**. (0.250g，31.76%)。MS(ES): *m/z* 169.14 $[M+H]^+$。

【1267】 合成中間物**96ww.** 在氫氣下，在室溫下將**1.5** (0.250g，1.49 mmol，1.0eq)及鈀/木炭(0.150g，5%於C上)於甲醇(5mL)中之混合物攪拌4小時。反應混合物經矽藻土過濾並在真空下濃縮濾液，得到純**96ww**. (0.220g，86.91%)。MS(ES): *m/z* 171.14 $[M+H]^+$。

【1268】 合成中間物**96xx.**



【1269】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (10g，55.24mmol，1.0eq)於四氫呋喃(25mL)中之溶液中添加鎂粉(8.48g，353.53mmol，6.4eq)及碘(催化

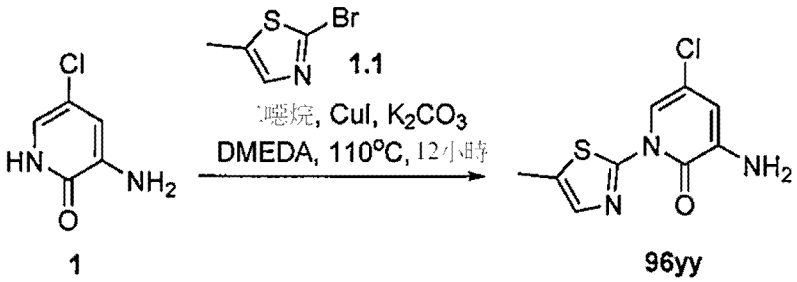
量)。將**1.1** (44.2g，236.42mmol，4.28eq)逐滴添加至溶液中。在40-50℃下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由40%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**1.2** (2.5g，產率：44.31%)。MS (ES): *m/z* 103.07 $[M+H]^+$。

【1270】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，向**1.2** (2.5g，24.50mmol，1.0eq)於四氫呋喃(50mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(2.94g，73.5mmol，3.0eq)，隨後添加對甲苯磺醯氯(5.12g，26.95mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由10%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**1.3.** (1.0g，產率：16%)。MS (ES): *m/z* 257.08 $[M+H]^+$。

【1271】 合成化合物**1.5.** 向**1.3** (1g，3.90mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(10mL)中之溶液中添加**1.4** (0.546g，3.90mmol，1.0eq)及碳酸銫(1.26g，3.90mmol，1eq)。在60℃下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.5.** (0.7g，80.02%)。MS(ES): *m/z* 199.18 $[M+H]^+$。

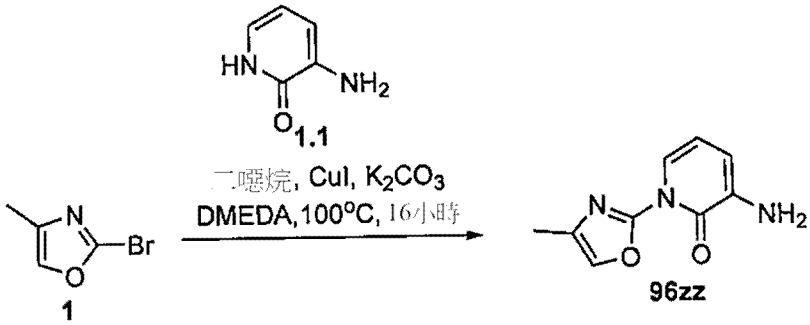
【1272】 合成中間物**96xx.** 向**1.5** (0.700g，3.12mmol，1.0eq)於甲醇中之溶液中添加鈀/木炭(0.10g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**96xx.** (0.5g，82.45%)。MS(ES): *m/z* 195.1 $[M+H]^+$。

【1273】 合成中間物**96yy.**



【1274】 合成中間物**96yy.** 向**1** (1g，6.92mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加**1.1.** (1.3g，7.61mmol，1.1eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.9g，13.84mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.24g，2.76mmol，0.4eq)及碘化銅(0.26g，1.38mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96yy** (0.61g，產率：36.48%)。MS (ES): *m/z* 242.69 $[M+H]^+$。

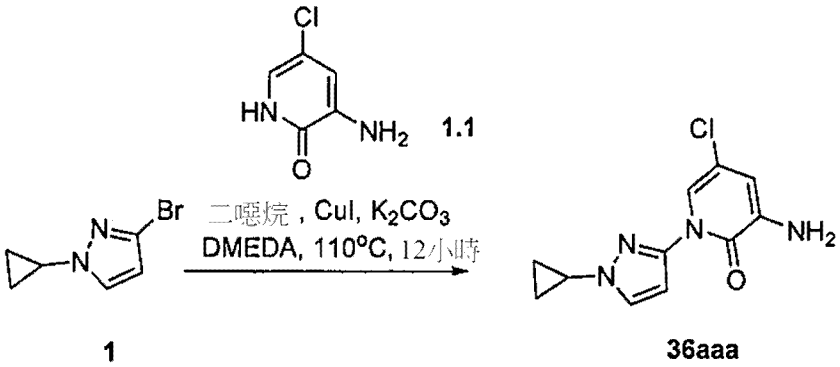
【1275】 合成中間物**96zz.**



【1276】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (0.300g，1.85mmol，1eq)及**1.1** (0.244g，2.22mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.510g，3.77mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.703g，3.77mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.065g，0.74mmol，0.4eq)且反

應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.2** (0.090g，25.42%)。MS(ES): *m/z* 192.19 $[M+H]^+$。

【1277】 合成中間物**96aaa.**

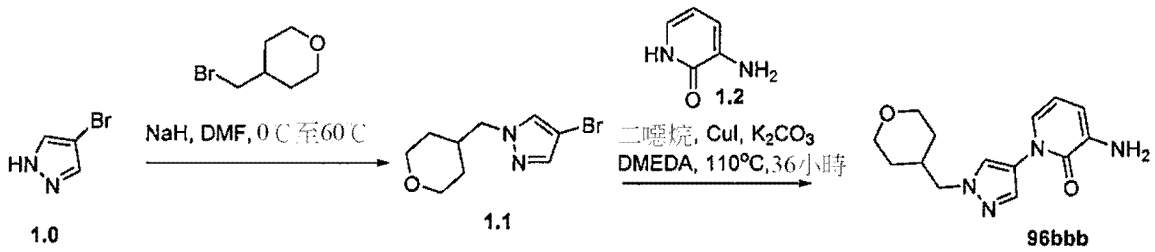


1 **36aaa**

【1278】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-89**合成，得到**1**。

【1279】 合成化合物**36aaa.** 向**1** (0.600g，3.21mmol，1.0eq)及**1.1** (0.417g，2.89mmol，0.9eq)於1,4-二噁烷(6mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.886g，6.42mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.091g，0.481mmol，0.15eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.084g，0.962mmol，0.3eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱12小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.0%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**36aaa** (0.200g，24.87%)。MS(ES): *m/z* 251.69 $[M+H]^+$。

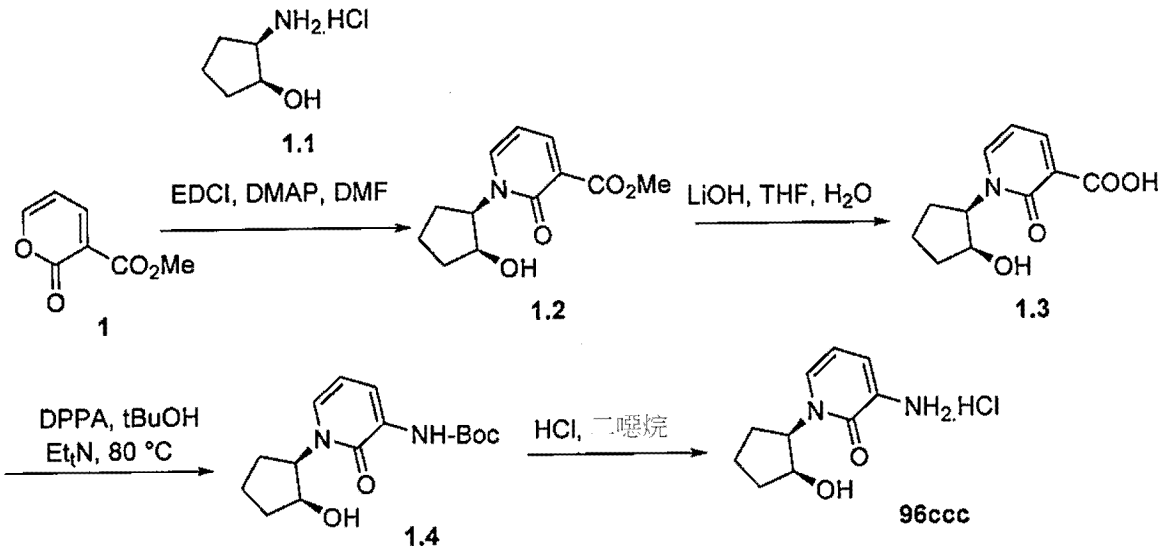
【1280】 合成中間物**96bbb.**



【1281】 合成化合物**1.1.** 在0℃下，向化合物**1** (1.0g，6.80mmol，1.0eq)於N,N二甲基甲醯胺(10mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(0.323g，8.092mmol，1.19eq) 並在0℃下攪拌60分鐘，隨後逐滴添加4-(溴甲基)四氫-2H-哌喃(1.32g，7.41mmol，1.09eq)。在60℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化並在己烷中溶離產物，得到純**1.1** (0.630g，37.78%) MS(ES): *m/z* 246.12.$[M+H]^+$。

【1282】 合成中間物**96bbb.** 向**1.1** (0.630g，2.57mmol，1.0eq)及**1.2** (0.367g，3.34mmol，1.3eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.710g ,5.14mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.097g，0.514mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.090g，1.02mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱36小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在4.0%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96bbb** (0.260g，36.88.00%)。MS (ES): *m/z* 275.32 $[M+H]^+$。

【1283】 合成中間物**96ccc.**



【1284】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.7g，4.54mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.625g，4.54mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.131g，5.90mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.139g，1.135mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (0.450g，41.76%)。MS(ES): *m/z* 238.26 $[M+H]^+$。

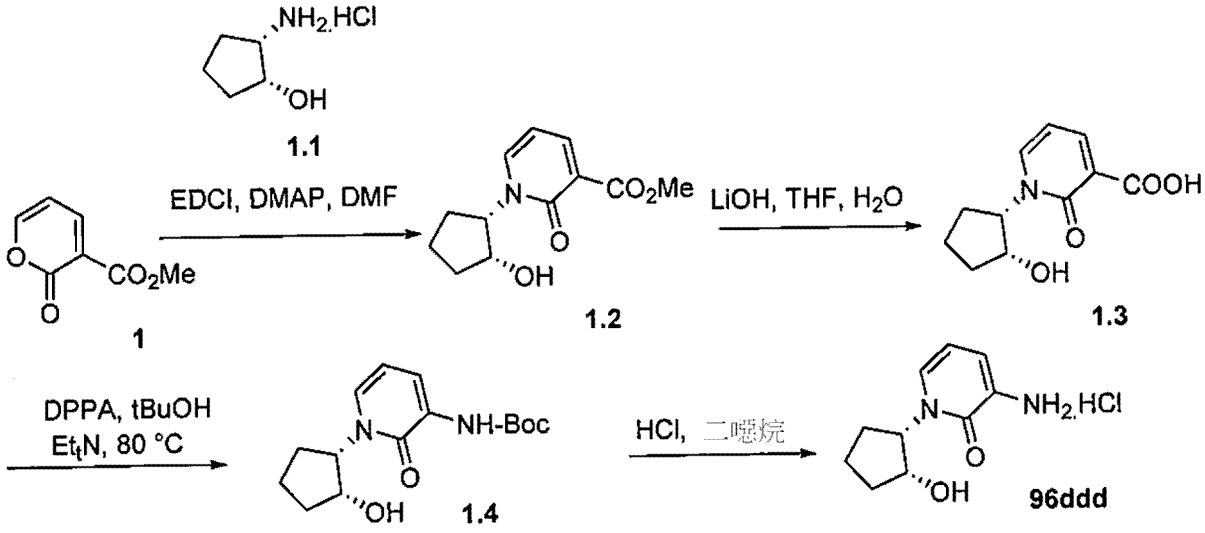
【1285】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.45g，1.90mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(8mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.362g，15.1mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.36g，85.03%)。MS(ES): *m/z*

224.23 $[M+H]^+$。

【1286】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.36g，1.61mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.277g，2.74mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.576g，2.093mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.320g，67.41%)。MS(ES): *m/z* 295.35 $[M+H]^+$。

【1287】 合成中間物**96ccc.** 向**1.4** (0.320g，1.09mmol，1eq)於二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96ccc.** (0.24g，95.70%)。MS(ES): *m/z* 231.69 $[M+HCl]^+$。

【1288】 合成中間物**96ddd.**



【1289】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.7g，4.54mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.625g，4.54mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-

(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.131g，5.90mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.139g，1.135mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (0.450g，41.76%)。MS(ES): *m/z* 238.26 $[M+H]^+$。

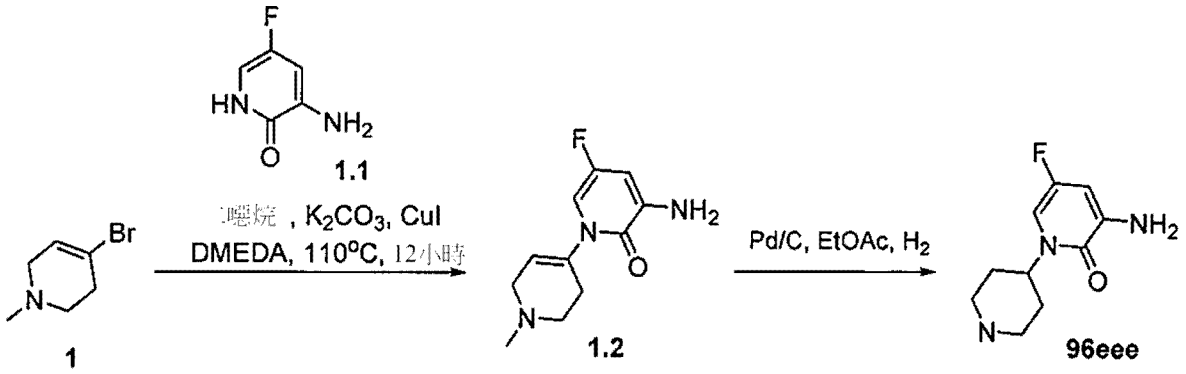
【1290】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.45g，1.90mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(8mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.362g，15.1mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.36g，85.03%)。MS(ES): *m/z* 224.23 $[M+H]^+$。

【1291】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.36g，1.61mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.277g，2.74mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.576g，2.093mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.320g，67.41%)。MS(ES): *m/z* 295.35 $[M+H]^+$。

【1292】 合成中間物**96ddd.** 向**1.4** (0.320g，1.09mmol，1eq)於二

噁烷(4mL)中之冷溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96ddd.** (0.24g，95.70%)。MS(ES): *m/z* 231.69 $[M+HCl]^+$。

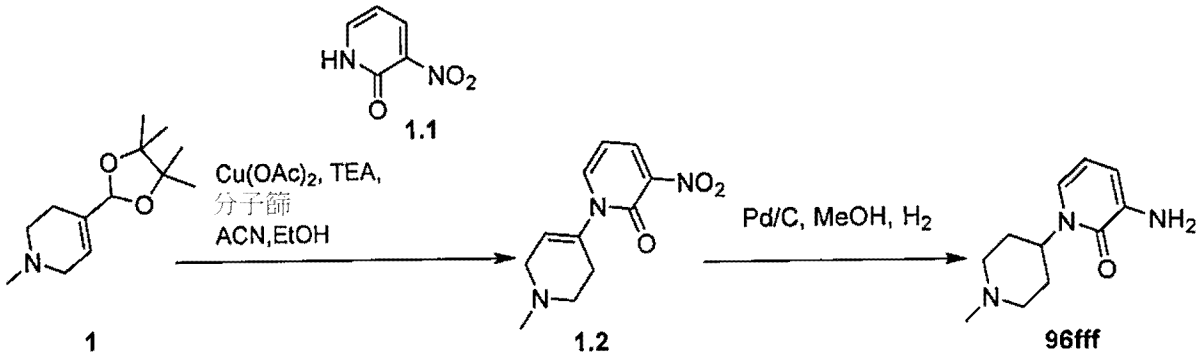
【1293】 合成中間物**96eee.**



【1294】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (2.0g，11.35mmol，1eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加**1.1.** (1.74g，13.62mmol，1.2eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(7.83g，56.75mmol，5.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.249g，2.83mmol，0.25eq)及碘化銅(0.323g，1.70mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.2.** (1.5g，產率：59.15%)。MS (ES): *m/z* 224.12 $[M+H]^+$。

【1295】 合成中間物**96eee.** 向**1.2.** (1.5g，6.71mmol，1.0eq)於甲醇(30ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.6g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**96eee.** (1.2g，79.28%)。MS (ES): *m/z* 226.12 $[M+H]^+$。

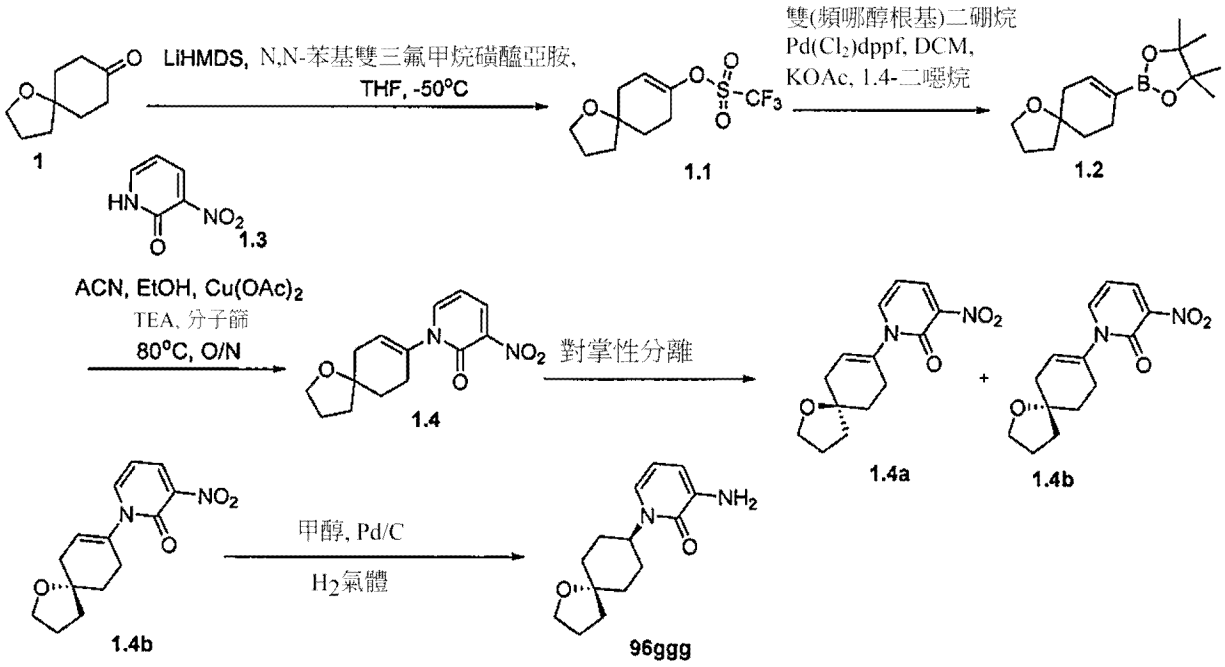
【1296】 合成中間物**96fff.**



【1297】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1g，4.48mmol，1.0eq)於乙腈(6.3mL)及乙醇(1.3mL)中之溶液中添加**1.1** (0.63g，4.48mmol，1.0eq)、乙酸銅(0.81g，4.48mmol，1.0eq)、分子篩(0.20g)及三乙胺(0.90g，8.96mmol，2.0eq)並在氧氣下脫氣。在80℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用5%的甲醇於二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (0.46g，43.63%)。MS(ES): *m/z* 236.24 $[M+H]^+$。

【1298】 合成中間物**96fff.** 向**1.2** (0.46g，1.96mmol，1.0eq)於甲醇中之溶液中添加鈀/木炭(0.10g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**96fff** (0.17g，41.94%)。MS(ES): *m/z* 208.28 $[M+H]^+$。

【1299】 合成中間物**96ggg.**



【1300】 合成化合物**1.1.** 在-50℃下，向雙(三甲基矽烷基)胺基鋰溶液(21mL，1M之THF溶液) (2.5g，21mmol，1.3eq)中添加於四氫呋喃(18mL)中之**1** (2.5g，26.21mmol，1.0eq)。在-50℃下攪拌反應混合物15分鐘。在-50℃下添加於四氫呋喃(60mL)中之N,N-苯基雙三氟甲烷磺醯胺(5.79g，16.21mmol，1.0eq)。在-50℃下攪拌反應混合物1小時且在室溫下攪拌1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用3%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.1** (1.3g，28%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHZ)：5.71-5.00 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 2.63-2.58 (t, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.28-1.90 (m, 3H), 1.85-1.74 (m, 1-3H), 0.92 (s, 1H)。

【1301】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (1.3g，0.453mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(5mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼烷(1.17g，0.462mmol，1.02eq)、乙酸鉀(1.25g，1.27mmol，2.8eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯

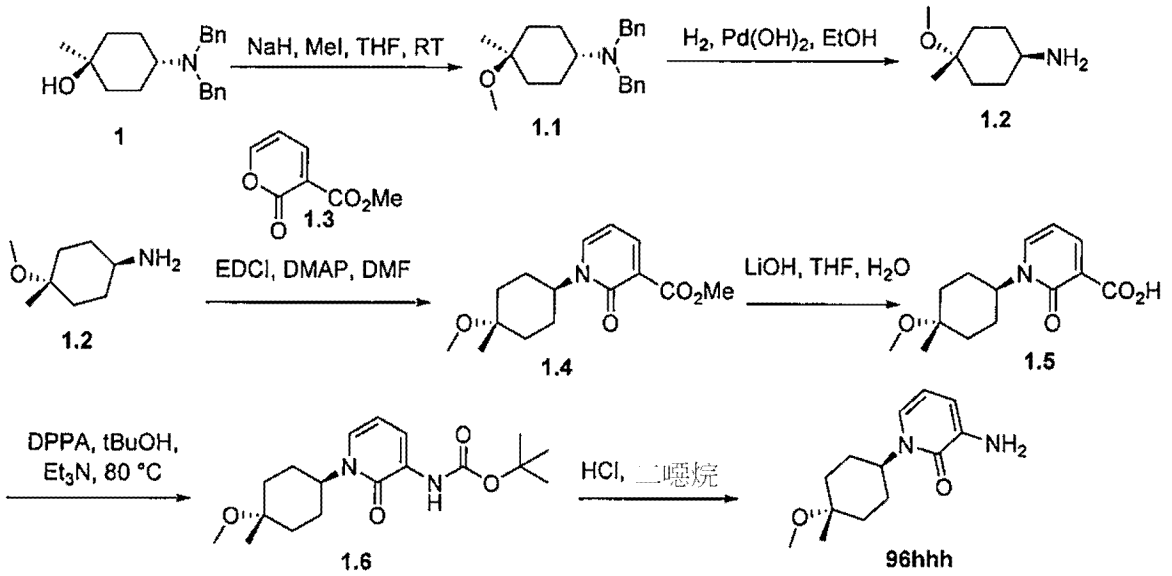
甲烷之複合物(0.231g，0.028mmol，0.05eq)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其溶解於乙腈中並用庚烷萃取產物。合併有機層並減壓濃縮，得到**1.2**. (1.1g，91.69%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHZ) : 6.51 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 3H), 2.44-2.43 (d, *J*=4Hz, 1H), 2.40-2.38 (m, 3H), 2.19-2.18 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.78-1.70 (m, 4H), 1.63-1.57 (m, 3H), 1.31-1.26 (m, 12H)。

【1302】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (0.600gm, 0.42mmol，1.0eq)及**1.2** (1.1g，0.42mmol，1.0eq)於乙腈(9mL)及乙醇(1mL) (9:1)中之溶液中添加三乙胺(1.8mL，1.28mmol，3.0eq)及乙酸銅(0.777g，0.42mmol，1.0eq)。使反應混合物回流12小時。反應完成後，過濾反應混合物並用甲醇洗滌產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化，得到**1.4.** (0.300g，47.87%)。MS (ES): *m/z* 278.5 $[M+H]^+$。

【1303】 合成化合物**1.4b.** 使用管柱(CHIRALCEL OJ-H (250mm*4.6mm, 5μ)，以含0.1%二乙胺之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**1.4**之異構體(0.300g)，得到純溶離份-1及溶離份-2。溶離份-2在30℃下減壓濃縮，得到0.120g。MS (ES): *m/z* 277.5 $[M+H]^+$。

【1304】 合成中間物**96ggg.** 向**1.4b** (0.120g，0.043mmol，1.0eq)於甲醇(5mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.120g)並在氫氣壓力下，在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**96ggg** (0.035g，52.13%)。MS (ES): *m/z* 249.5 $[M+H]^+$。

【1305】 合成中間物**96hhh.**



【1306】 合成化合物**1.1.** 在氮氣下，向**1** (4g，12.94mmol，1.0eq)於四氫呋喃(40mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(1.04g，25.88mmol，2.0eq)，隨後添加碘甲烷(2.39g，16.82mmol，1.3eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在3-4%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (2.7g，64.57%)，MS(ES): *m/z* 324.22 $[M+H]^+$。

【1307】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (1.7g，2.32mmol，1.0eq)於乙醇(20mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.8g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用戊烷濕磨進一步純化，得到純**1.2** (0.6g，78.78%)。MS (ES): *m/z* 144.23 $[M+H]^+$。

【1308】 合成化合物**1.4.** 向**1.2** (0.600g，4.19mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(5mL)中之冷溶液中添加**1.3** (0.645g，4.19mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加

N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.838g，5.40mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.286g，1.04mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.4** (0.156g，13.33%)。MS(ES): *m/z* 280.34 $[M+H]^+$。

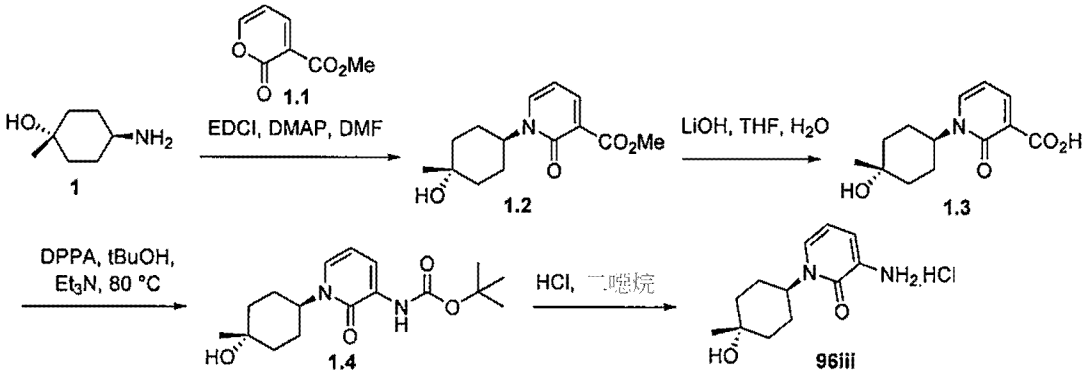
【1309】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (0.156g，0.55mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(10mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.128g，5.58 mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.5** (0.138g，92.44%)。MS(ES): *m/z* 268.33 $[M+H]^+$。

【1310】 合成化合物**1.6.** 在氮氣下，向**1.5** (0.136g，0.51mmol，1.0eq)於第三丁醇(5mL)中之溶液中添加三乙胺(0.885g，0.87mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.184g，0.67mmol，1.3eq)，隨後在75℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.6** (0.130g，74.45%)。MS(ES): *m/z* 337.43 $[M+H]^+$。

【1311】 合成中間物**96hhh.** 向**1.6** (0.130g，0.102mmol，1eq)於二

噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96hhh** (0.100g，41.31%)。MS(ES): *m/z* 237.32 $[M+H]^+$。

【1312】 合成中間物**96iii.**



【1313】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.900g，6.97mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(8mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.07g，6.97mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.140g，9.06mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.479g，1.74mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (0.172g，9.31%)。MS(ES): *m/z* 266.31 $[M+H]^+$。

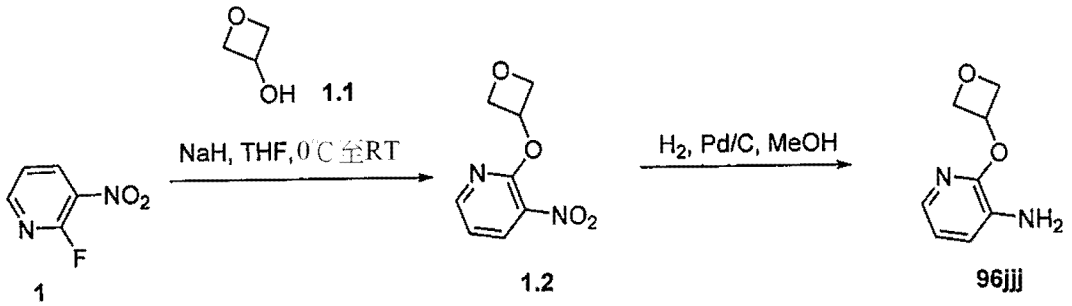
【1314】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.172g，0.648mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(10mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.272g，6.48mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在

2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3** (0.150g，92.08%)。MS(ES): *m/z* 252.12 $[M+H]^+$。

【1315】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.150g，0.596mmol，1.0eq)於第三丁醇(5mL)中之溶液中添加三乙胺(0.102g，1.01mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.212g，0.778mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4** (0.100g，51.96%)。MS(ES): *m/z* 323.41 $[M+H]^+$。

【1316】 合成化合物**96iii.** 向**1.4** (0.100g，0.310mmol，1eq)於二噁烷(5mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(4mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96iii** (0.070g，87.22%)。MS(ES): *m/z* 223.41 $[M-HCl]^+$。

【1317】 合成中間物**96jjj.**



【1318】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.900g，6.97mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(8mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.07g，6.97mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.140g，9.06mmol，1.3eq)及

4-二甲基胺基吡啶(0.479g，1.74mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (0.172g，9.31%)。MS(ES): *m/z* 266.31 $[M+H]^+$。

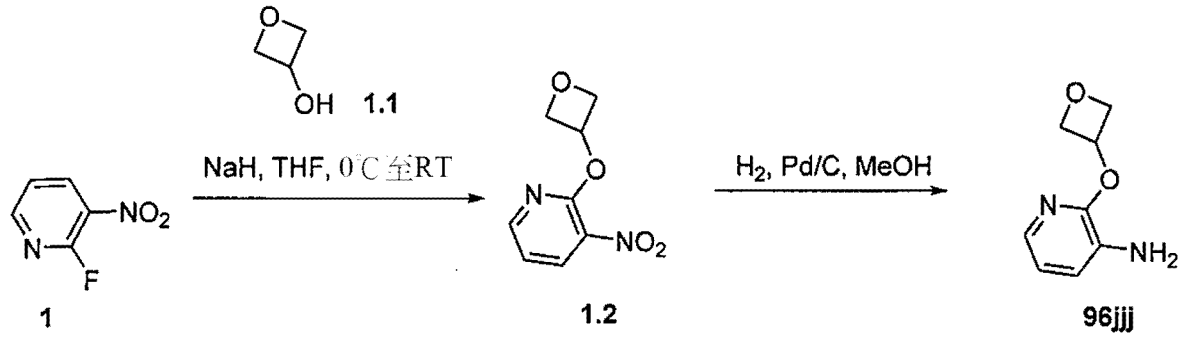
【1319】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.172g，0.648mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(10mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.272g，6.48mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3** (0.150g，92.08%)。MS(ES): *m/z* 252.12 $[M+H]^+$。

【1320】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.150g，0.596mmol，1.0eq)於第三丁醇(5mL)中之溶液中添加三乙胺(0.102g，1.01mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.212g，0.778mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4** (0.100g，51.96%)。MS(ES): *m/z* 323.41 $[M+H]^+$。

【1321】 合成化合物**96iii.** 向**1.4** (0.100g，0.310mmol，1eq)於二噁烷(5mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(4mL)。在室溫

下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96iii** (0.070g，87.22%)。MS(ES): *m/z* 223.41 $[M-HCl]^+$。

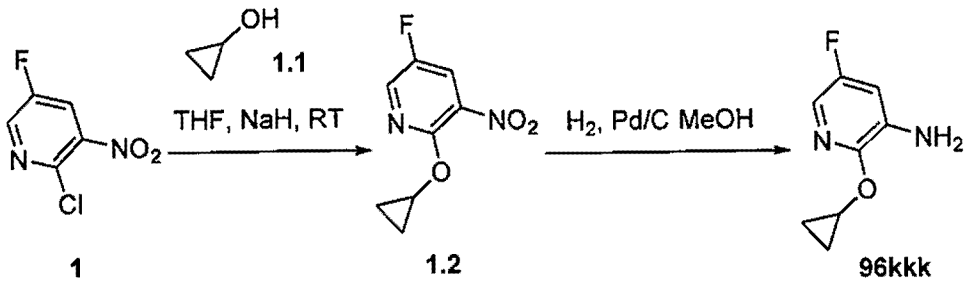
【1322】 合成中間物**96jjj.**



【1323】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (0.860g，11.61mmol，1.1eq)於四氫呋喃(15mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.464g，11.61mmol，1.1eq)，隨後添加**1** (1.5g，10.56mmol，1eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在8%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (1g，48.29%)，MS(ES): *m/z* 197.16 $[M+H]^+$。

【1324】 合成化合物**96jjj.** 向**1.2** (1g，5.10mmol，1.0eq)於甲醇(6ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.200g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**96jjj** (0.700g，82.63%)。MS (ES): *m/z* 167.18 $[M+H]^+$。

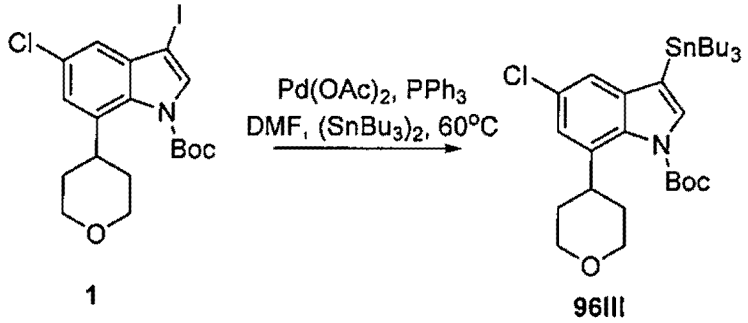
【1325】 合成中間物**96kkk.**



【1326】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (1g，5.66mmol，1eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.163g，11.32mmol，2eq)，隨後添加**1.1** (0.427g，7.36mmol，1.3eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在15%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.720g，64.14%)，MS(ES): *m/z* 199.15 $[M+H]^+$。

【1327】 合成化合物**96kkk.** 向**1.2** (0.720g，3.63mmol，1.0eq)於甲醇(8ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.180g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.8%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96kkk** (0.580g，94.92%)。MS (ES): *m/z* 169.17 $[M+H]^+$。

【1328】 合成中間物**96lll.**

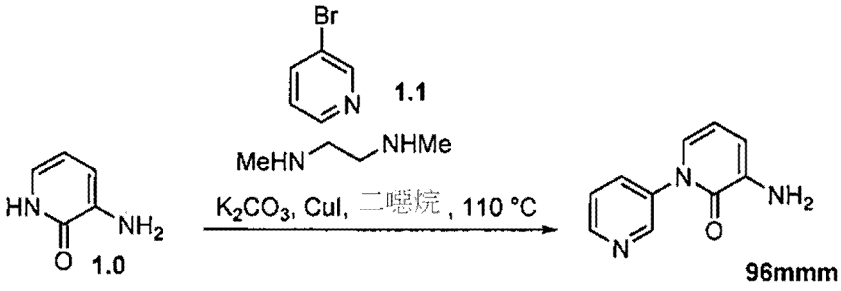


【1329】 合成化合物**1.** 化合物係根據實例**103 (I-190)**合成。

【1330】 合成化合物**96lll.** 向**1** (0.400g，0.867mmol，1.0eq)於二

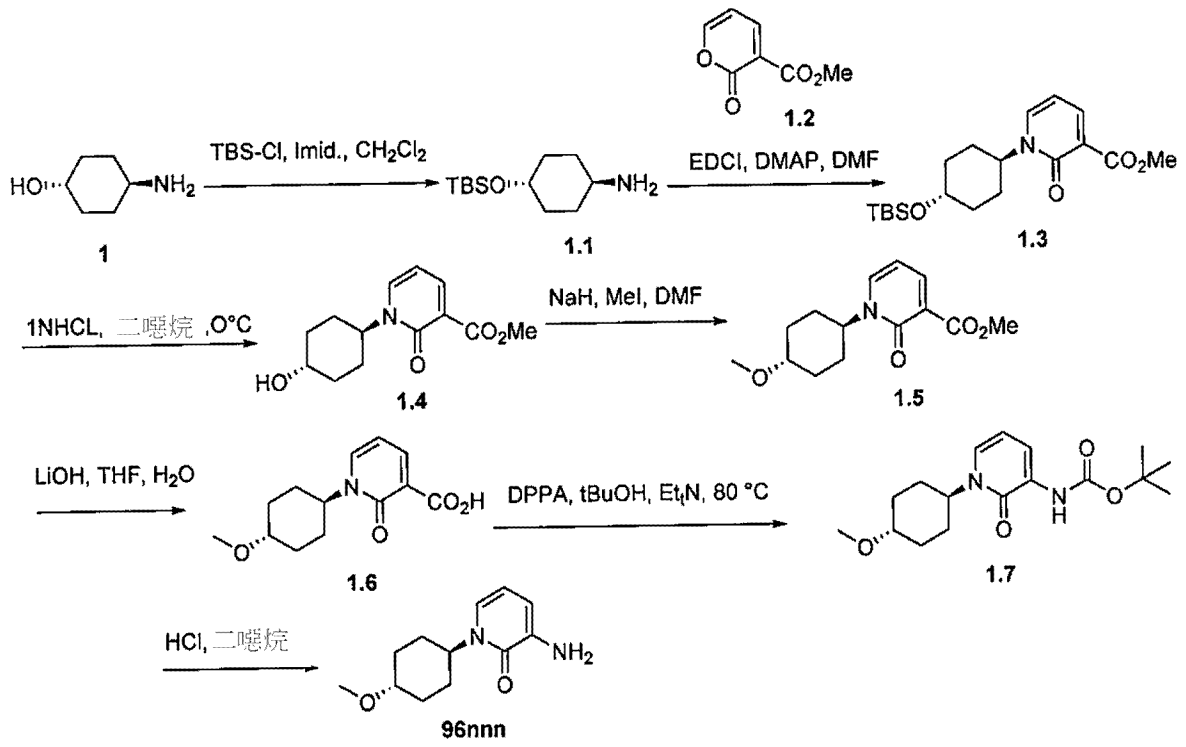
甲基甲醯胺(8mL)中之溶液中添加六丁基二錫(0.528g，0.911mmol，1.05eq)、乙酸鈀(0.010g，0.043mmol，0.05eq)及三苯基膦 (0.002g，0.0069mmol，0.008eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著在60℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗**96lll** (0.610g)。MS(ES): *m/z* 626.23 $[M+H]^+$。[粗品直接用於下一步驟中]。

【1331】 合成中間物**96mmm.**



【1332】 合成化合物**96mmm.** 向**1.0** (0.5g，4.54mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(40mL)中之溶液中添加**1.1** (1.79g，11.35mmol，2.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.87g，13.62mmol，3.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.160g，1.81mmol，0.4eq)及碘化銅(0.172g，0.90mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96mmm** (0.180g，產率：21.18%)。MS (ES): *m/z* 188.20 $[M+H]^+$。

【1333】 合成中間物**96nnn.**



【1334】 合成化合物**1.1.** 在0℃下，向**1** (4g，34.73mmol，1.0eq)於二氯甲烷(40mL)中之溶液中添加咪唑(7g，104.19mmol，3.0eq)、第三丁基二甲基矽烷基氯化物(7.8g，52.09mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.1.** (5.2g，65.26%)。MS(ES): *m/z* 230.44 $[M+H]^+$。

【1335】 合成化合物**1.3.** 向**1.1** (5.2g，22.66mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(50mL)中之溶液中添加**1.2** (3.4g，22.66mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物1h，隨後添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(6.5g，33.99mol, 1.5eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.69g，5.66mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用

30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.3** (1.8g，21.73%)。MS(ES): *m/z* 366.55 $[M+H]^+$。

【1336】 合成化合物**1.4.** 向**1.3.** (1.8g，4.92mmol，1.0eq)中添加鹽酸之1,4-二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其與乙醚一起攪拌並過濾，得到純**1.4** (1.2g，96.98%)。MS (ES): m/z 252.28 $[M+H]^+$。

【1337】 合成化合物**1.5.** 在0℃下，向**1.4.** (1.2g，4.78mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.10g，7.17mmol，1.5eq)，隨後添加碘甲烷(0.67g，4.78mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用1.4%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.5.** (0.78g，61.56%)。MS(ES): *m/z* 266.31 $[M+H]^+$。

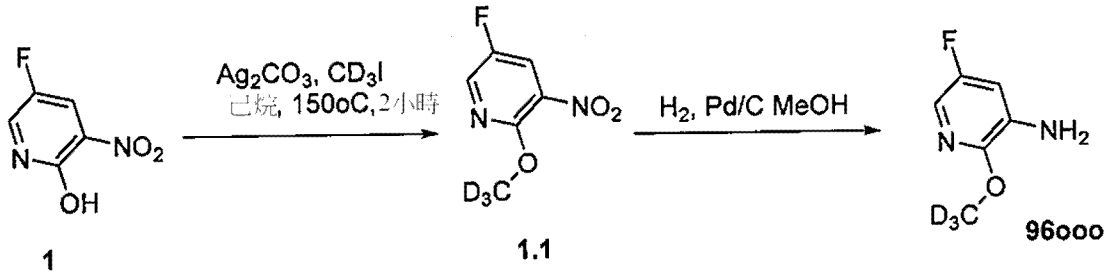
【1338】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.78g，2.94mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(5mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.2g，29.4mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.6** (0.65g，87.99%)。MS(ES): *m/z* : 252.28 $[M+H]^+$。

【1339】 合成化合物**1.7.** 向**1.6** (0.65g，2.59mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(1.1g，4.14mmol，1.6eq)、三甲基胺(10mL，7.7mmol，3.0eq)。在80℃下加熱反應混合物18小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併

有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用5%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.7** (0.38g，45.56%)。MS(ES): *m/z* 323.41 $[M+H]^+$。

【1340】 合成化合物**96nnn.** 向**1.7** (0.38g，1.18mmol，1.0eq)中添加鹽酸之1,4-二噁烷溶液(1mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其與乙醚一起攪拌並過濾，得到純**96nnn** (0.20g，76.34%)。MS (ES): m/z 223.29 $[M+H]^+$。

【1341】 合成中間物**96ooo.**

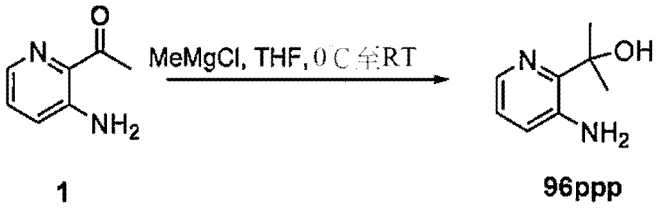


1　　1.1　　**96ooo**

【1342】 合成化合物**1.1.** 在氮氣下，向**1** (1g，6.32mmol，1eq)於己烷(10mL)中之冷溶液中添加碳酸銀(3.50g，12.65mmol，2eq)，隨後添加碘甲烷-d_3 (1.10g，7.59mmol，1.1eq)。在150℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在7%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (0.470g，42.33%)，MS(ES): *m/z* 176.13 $[M+H]^+$。

【1343】 合成化合物**96ooo.** 向**1.1** (0.470g，2.68mmol，1.0eq)於甲醇(7ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.230g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物1小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用戊烷濕磨進一步純化，得到純**96ooo** (0.280g，71.88%)。MS (ES): *m/z* 146.15 $[M+H]^+$。

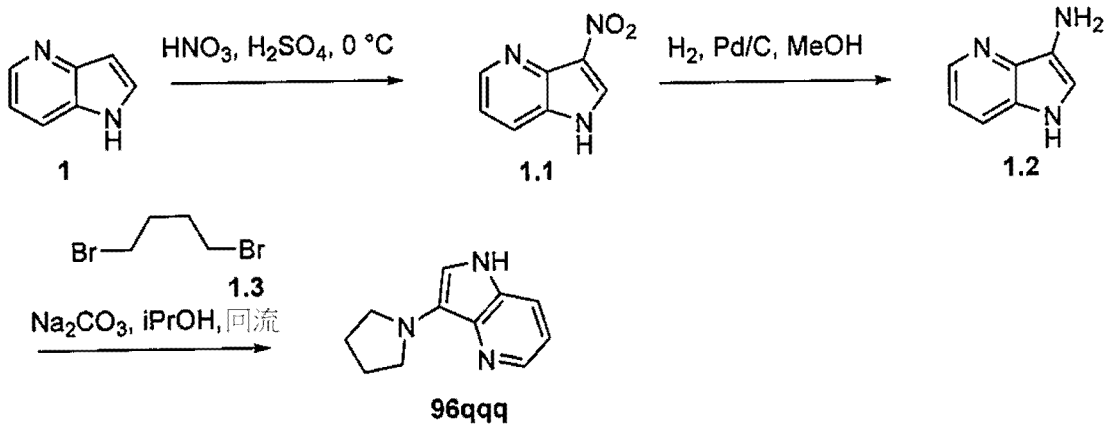
【1344】 合成中間物**96ppp.**



1 **96ppp**

【1345】 合成化合物**96ppp.** 在0℃下，向**1.** (0.40g，2.94mmol，1.0eq)於四氫呋喃(4mL)中之溶液中添加氯化甲基鎂(0.43g，5.88mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由20%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**96ppp.** (0.12g，產率：26.84%)。MS (ES): *m/z* 153.20 $[M+H]^+$。

【1346】 合成中間物**96qqq.**



1 **1.1** **1.2**

96qqq

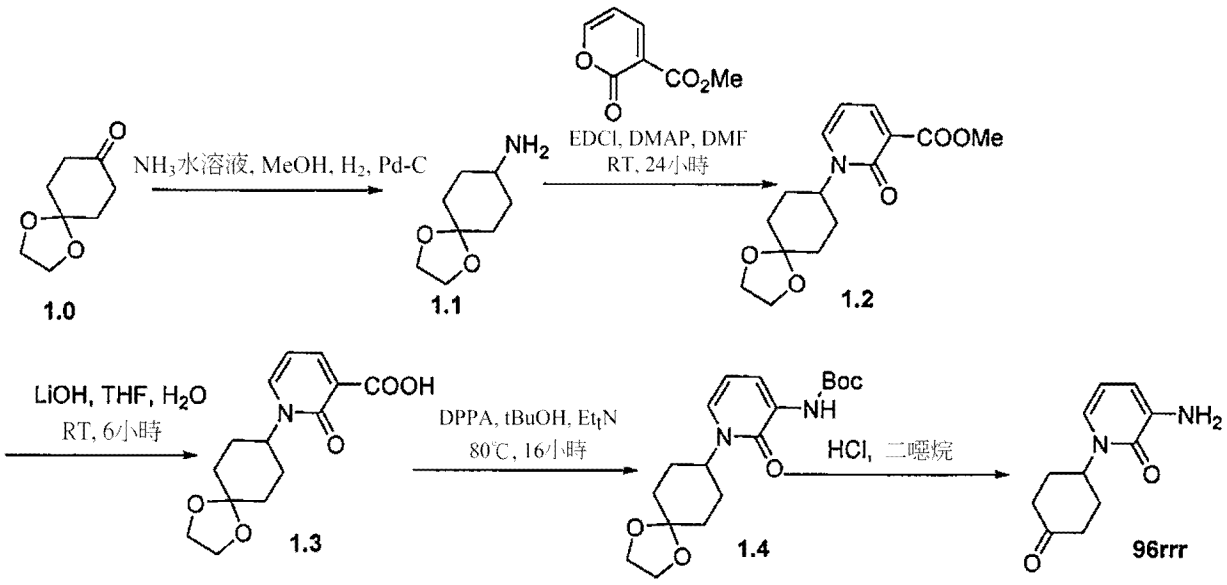
【1347】 合成化合物**1.1.** 在0℃下，向**1** (2.0g，17.54mmol，1.0eq)中添加硫酸(10mL)及硝酸(1.35ml，21.04mmol，1.2eq)之混合物。在0℃下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰中。過濾沈澱之化合物且充分乾燥，得到**1.1.** (1.2g，43.45%)。MS(ES): m/z 164.04 $[M+H]^+$。

【1348】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (1.2g，7.35mmol，1.0eq)於甲醇

(45ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.6g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**1.2.** (0.750g，76.57%)。MS (ES): *m/z* 134.07 $[M+H]^+$。

【1349】 合成化合物**96qqq.** 向**1.2** (0.750gm, 5.63mmol，1.0eq)及**1.3** (1.09g，5.06mmol，0.9eq)於異丙醇(30mL)中之溶液中添加碳酸鈉(1.8g，16.89mmol，3.0eq)並加熱至回流18小時。反應完成後，過濾反應混合物並用甲醇洗滌產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化，得到**96qqq.** (0.100g，11.38%)。MS (ES): *m/z* 188.1 $[M+H]^+$。

【1350】 合成中間物**96rrr.**



【1351】 合成化合物**1.1.** 向**1.0** (5.0g，32.01mmol，1.0eq)於氨之甲醇溶液(65mL)中之溶液中添加鈀/木炭(2.3g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物5小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**1.1** (2.5g，49.67%)。MS (ES): *m/z* 158.21 $[M+H]^+$。

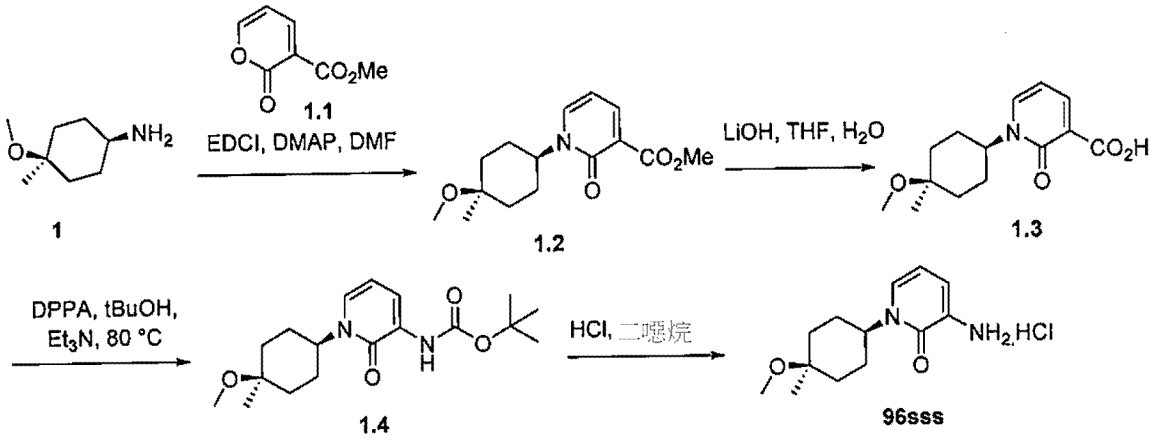
【1352】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (1.2g，7.63mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(12mL)中之溶液中添加2-側氧基-2H-哌喃-3-甲酸甲酯(1.17g，7.63mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.90g，9.91mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.233g，1.90mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.2** (0.630g，產率：28.14%)。MS(ES): *m/z* 294.32 $[M+H]^+$。

【1353】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.630g，2.15mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(5mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.451g，10.75mmol，5.0eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.3** (0.500g，產率：83.35%)。MS(ES): *m/z*：280.29 $[M+H]^+$。

【1354】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (0.500g，1.79mmol，1.0eq)於第三丁醇中之溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(0.640g，2.32mmol，1.3eq)、三乙胺(0.307g，2.148mmol，1.7eq)。在90℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由combi flash，使用1.0% MeOH/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.4** (0.330g，產率：52.60%)。MS(ES): *m/z* 351.42 $[M+H]^+$。

【1355】 合成化合物**96rrr.** 向**1.4** (0.330g，0.941mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4-二噁烷溶液(7mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，殘餘物用乙醚濕磨，得到**96rrr** (0.038g，19.56%)。MS (ES): *m/z* 207.25 $[M+H]^+$。

【1356】 合成中間物**96sss.**



【1357】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.750g，5.24mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(50mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.807g，5.24mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.105g，6.81mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.159g，1.31mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (0.267g，18.25%)。MS(ES): *m/z* 280.34 $[M+H]^+$。

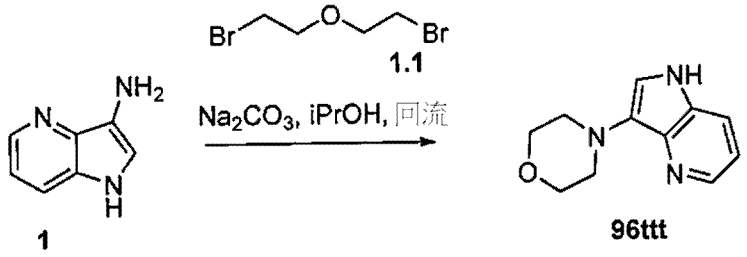
【1358】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.267g，0.95mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.396g，9.58mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH

6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3** (0.237g，93.47%)。MS(ES): *m/z* 266.31 $[M+H]^+$。

【1359】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.232g，0.87mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.150g，1.48mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.320g，1.13mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4** (0.180g，61.18%)。MS(ES): *m/z* 337.43 $[M+H]^+$。

【1360】 合成化合物**96sss.** 向**1.4** (0.180g，0.535mmol，1eq)於二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96sss** (0.140g，95.93%)。MS(ES): *m/z* 273.77 $[M+H]^+$。

【1361】 合成中間物**96ttt.**

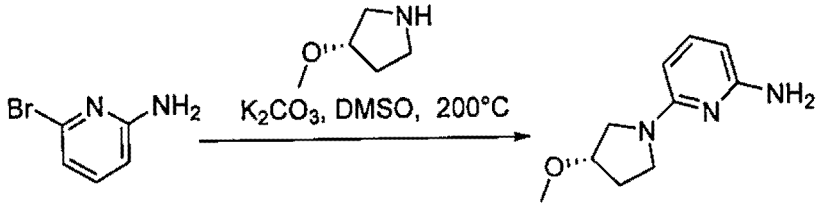


【1362】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-552**合成，得到**1.** (產率：76.57%)，MS (ES): *m/z* 134.07 $[M+H]^+$。

【1363】 合成化合物**96ttt.** 向**1** (0.250gm, 1.87mmol，1.0eq)及**1.1.**

(0.389g，1.68mmol，0.9eq)於異丙醇(10mL)中之溶液中添加碳酸鈉(0.594g，5.61mmol，3.0eq)並加熱至回流18小時。反應完成後，過濾反應混合物並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由二氧化矽管柱層析法進一步純化，得到**96ttt.** (0.120g，31.45%)。MS (ES): *m/z* 204.1 $[M+H]^+$。

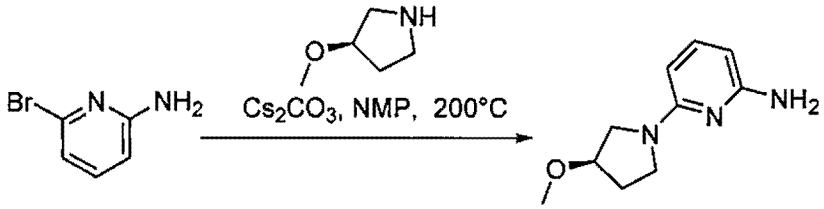
【1364】 合成中間物**96uuu.**



1 **96uuu**

【1365】 合成化合物**96uuu.** 在室溫下，向**1** (0.2g，1.156mmol，1.0 eq)於二甲基亞碸(1.6mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.638g，4.624mmol，4eq)及(s)-3-甲氧基吡咯啶鹽酸鹽(0.316g，2.31mmol，2.0eq)。在200℃下攪拌反應混合物10小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**96uuu** (0.12g，5.72.40%)。MS(ES): *m/z* 194.35 $[M+H]^+$。

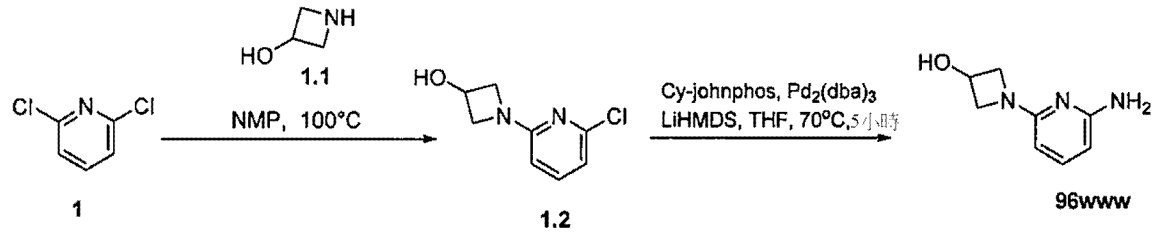
【1366】 合成中間物**96vvv.**



1 **96vvv**

【1367】 合成化合物**96vvv.** 化合物係根據**96uuu**之實驗合成，得到**96vvv** (0.12g，53.72.%)。MS(ES): *m/z* 194.35 $[M+H]^+$。

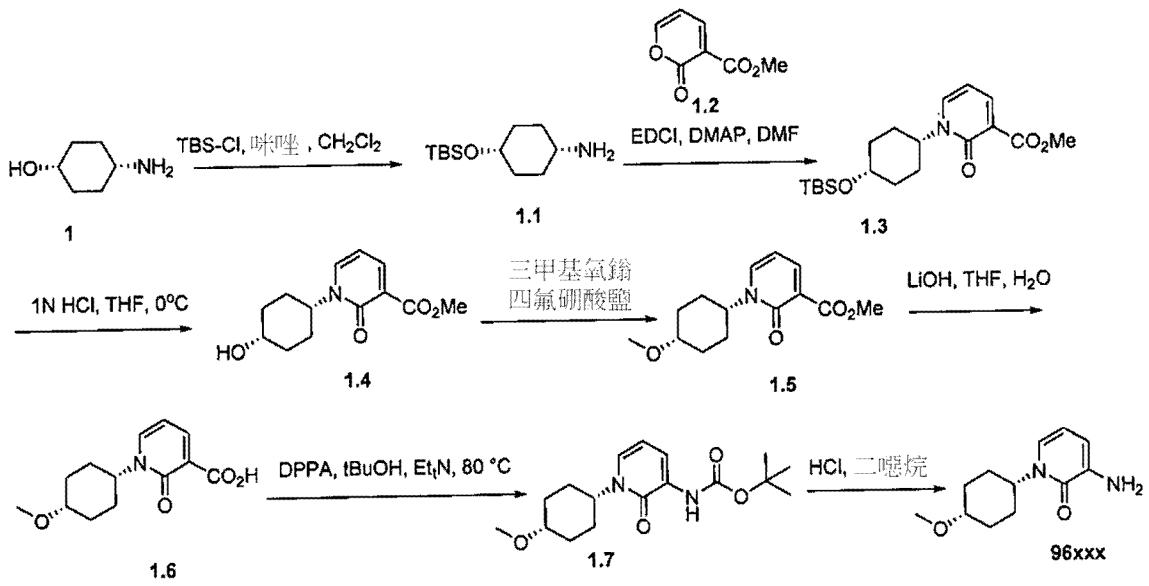
【1368】 合成中間物**96www.**



【1369】 合成化合物**1.2.** 向**1** (2.5g，16.89mmol，1.0eq)於N-甲基-2-吡咯啶酮(30mL)中之溶液中添加**1.1** (1.8g，25.33mmol，1.5eq)。在100℃下攪拌反應4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.2.** (0.7g，22.44%)。MS (ES): *m/z* 185.04 $[M+H]^+$。

【1370】 合成化合物**96www.** 向**1.2** (0.7g，3.80mmol，1.0eq)於四氫呋喃(7mL)中之溶液中添加(2-聯苯)二環己基膦、2-(二環己基膦基)聯苯(0.133g，0.38mmol，0.1eq)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.173g，0.19mmol，0.05eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(1M之四氫呋喃溶液) (11.4ml，11.4mmol，3.0eq)，再脫氣5分鐘。在70℃下攪拌反應5小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用3%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**96www.** (0.310g，49.49%)。MS(ES): *m/z* 166.09 $[M+H]^+$。

【1371】 合成中間物**96xxx.**



【1372】 合成化合物**1.1.** 向**1** (5g，43.41mmol，1.0eq)於二氯甲烷(75mL)中之溶液中添加咪唑(14.76g，217.05mmol，5.0eq)並在室溫下攪拌30分鐘，隨後添加第三丁基(氯)二甲基矽烷基氯化物(9.76g，65.11mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.1** (5g，50.20%)，MS(ES): *m/z* 230.44 $[M+H]^+$。

【1373】 合成化合物**1.3.** 向**1.1** (5g，21.79mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(50mL)中之冷溶液中添加**1.2** (3.36g，21.79mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(5.44g，28.32mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.655g，5.44mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.3** (3.0g，37.66%)。MS(ES): *m/z* 366.55 $[M+H]^+$。

【1374】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (3.0g，8.21mmol，1.0eq)於四氫呋

喃(30mL)中之冷卻溶液中逐滴添加1N鹽酸(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**1.4** (1.90g，92.13%)。MS(ES): *m/z* 178.16 $[M+H]^+$。

【1375】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (1.90g，7.56mmol，1.0eq)於二氯甲烷(38ml)中之溶液中添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(3.33g，22.68mmol，3.0eq)。在室溫下，使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.5** (1.0g，49.85%)。MS (ES): *m/z* 266.31 $[M+H]^+$。

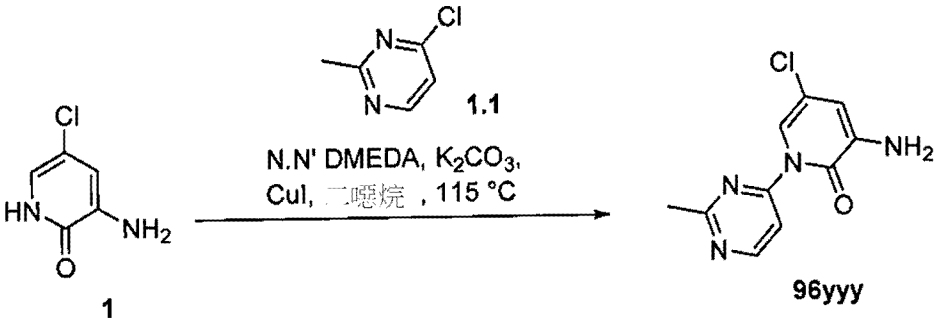
【1376】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (1.0g，3.77mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.58g，37.7 mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.6** (0.650g，68.63%)。MS(ES): *m/z* 252.32 $[M+H]^+$。

【1377】 合成化合物**1.7.** 在氮氣下，向**1.6** (0.650g，2.59mmol，1.0eq)於第三丁醇(8mL)中之溶液中添加三乙胺(0.444g，4.40mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.925g，3.36mmol，1.3eq)，隨後在75℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃

縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.7** (0.410g，49.16%)。MS(ES): *m/z* 323.41 $[M+H]^+$。

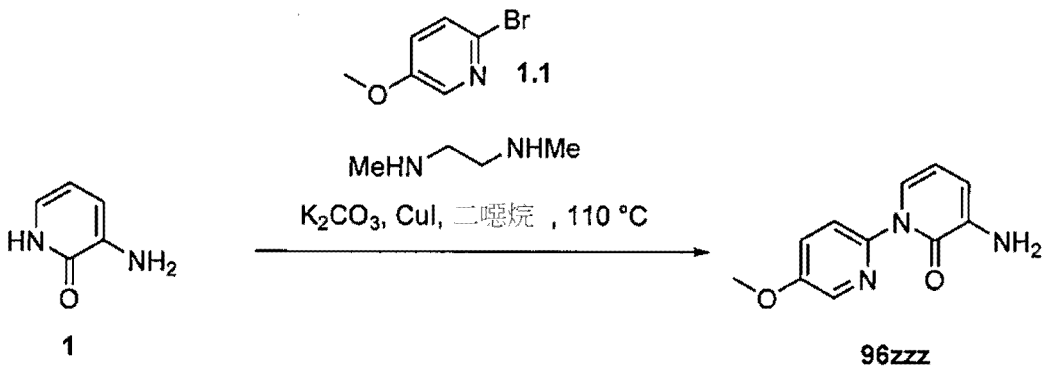
【1378】 合成化合物**96xxx.** 向**1.7** (0.410g，8.21mmol，1eq)於二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96xxx** (0.270g，95.51%)。MS(ES): *m/z* 223.29 $[M+H]^+$。

【1379】 合成中間物**96yyy.**



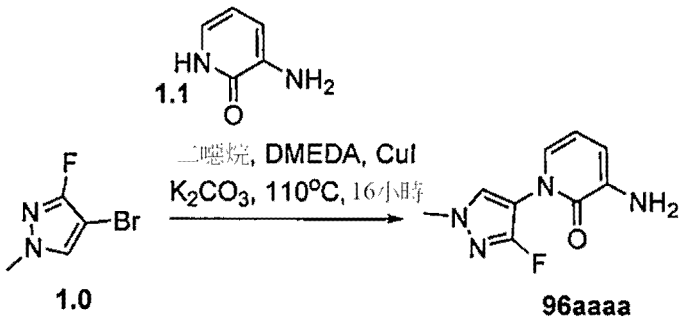
【1380】 合成化合物**96yyy.** 向**1** (1g，6.92mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加**1.1** (1.3g，10.38mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.9g，13.84mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.24g，2.76mmol，0.4eq)及碘化銅(0.26g，1.38mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96yyy** (0.16g，產率：10.08%)。MS (ES): *m/z* 237.66 $[M+H]^+$。

【1381】 合成中間物**96zzz**



【1382】 合成化合物**96zzz.** 向**1.** (1g，9.08mmol，1eq)及**1.1** (2.05g，10.90mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.50g，18.16mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.345g，1.81mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.320g，3.63mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96zzz** (0.500g，25.35%)。MS(ES): *m/z* 218.23 $[M+H]^+$。

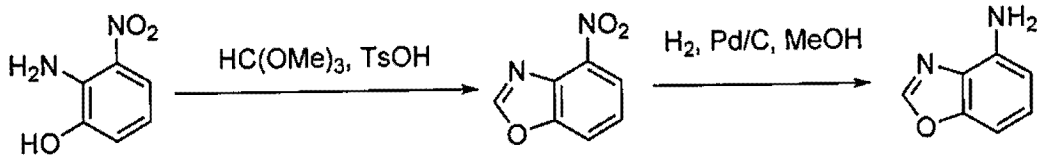
【1383】 合成中間物**96aaaa.**



【1384】 合成化合物**96aaaa.** 向**1.** (0.160g，0.893mmol，1.1eq)及**1.1** (0.09g，0.812mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(6mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.220g，1.62mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅

(0.023g，0.121mmol，0.15eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.015g，0.162mmol，0.2eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96aaaa** (0.026g，15.30%)。MS(ES): *m/z* 209.19 $[M+H]^+$。

【1385】 合成中間物**96bbbb.**

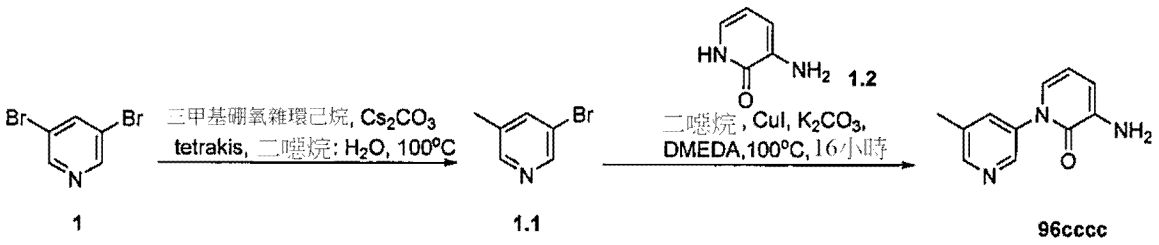


1 **1.1** **96bbbb**

【1386】 合成化合物**1.1.**：在氮氣下，向**1** (1g，1.33mmol，1.0eq)於原甲酸三甲酯(3.6mL)中之溶液中添加對甲苯磺酸(0.06g)，隨後在微波中在80℃下加熱15分鐘。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (0.5g，46.95%)。MS(ES): *m/z* 165.12 $[M+H]^+$。

【1387】 合成化合物**96bbbb.** 向**1.1** (0.5g，3.05mmol，1.0eq)於甲醇(5mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.05g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**96bbbb** (0.3g，73.41.00%)。MS(ES): *m/z* 135.14 $[M+H]^+$。

【1388】 合成中間物**96cccc**

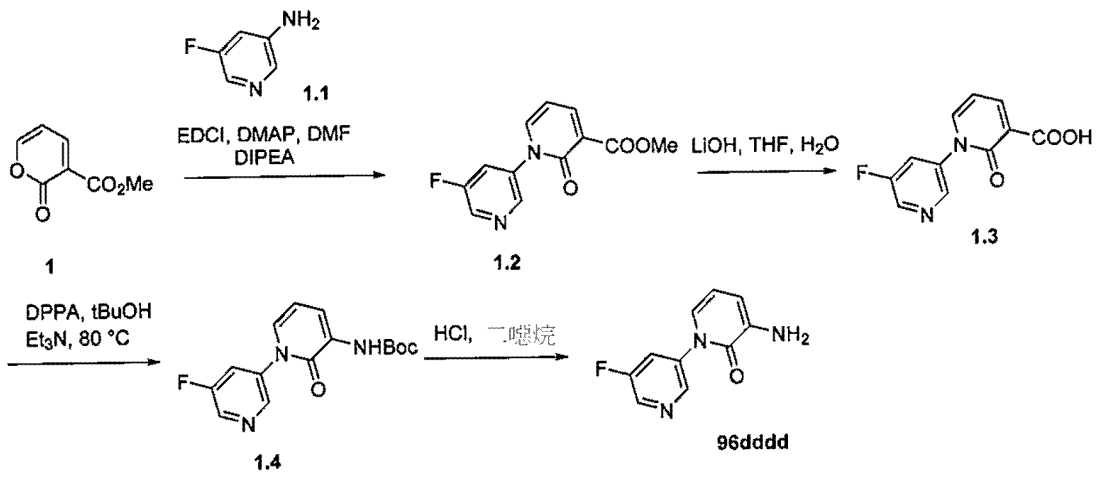


1 1.1 96cccc

【1389】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (10g，42.21mmol，1.0eq)於1.4-二噁烷:水(9:1, 100mL)中之溶液中添加三甲基硼氧雜環己烷(1.8g，14.35mmol，0.34eq)、碳酸銫(13.7g，42.21mmol，1.0eq)及tetrakis (4.8g，4.22mmol,0.1eq)。在110℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由15%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**1.1.** (2.6g，產率：35.80%)。MS (ES): *m/z* 173.03 $[M+H]^+$。

【1390】 合成化合物**96cccc.** 向**1.1** (2g，14.53mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加**1.2** (1.2g，11.62mmol，0.8eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(4.0g，29.06mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(5.1g，58.12mmol，0.4eq)及碘化銅(0.55g，2.90mmol，0.2eq)。在100℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96cccc** (1g，產率：34.19%)。MS (ES): *m/z* 202.23 $[M+H]^+$。

【1391】 合成中間物**96dddd.**



【1392】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (1.0g，6.48mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(12mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.726g，6.48mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.3g，8.42mmol，1.3eq)、4-二甲基胺基吡啶(0.157g，1.29mmol，0.2eq)及N,N-二異丙基乙胺(0.584g，4.53mmol，0.7eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (0.8g，49.67%)。MS(ES): *m/z* 249.06 $[M+H]^+$。

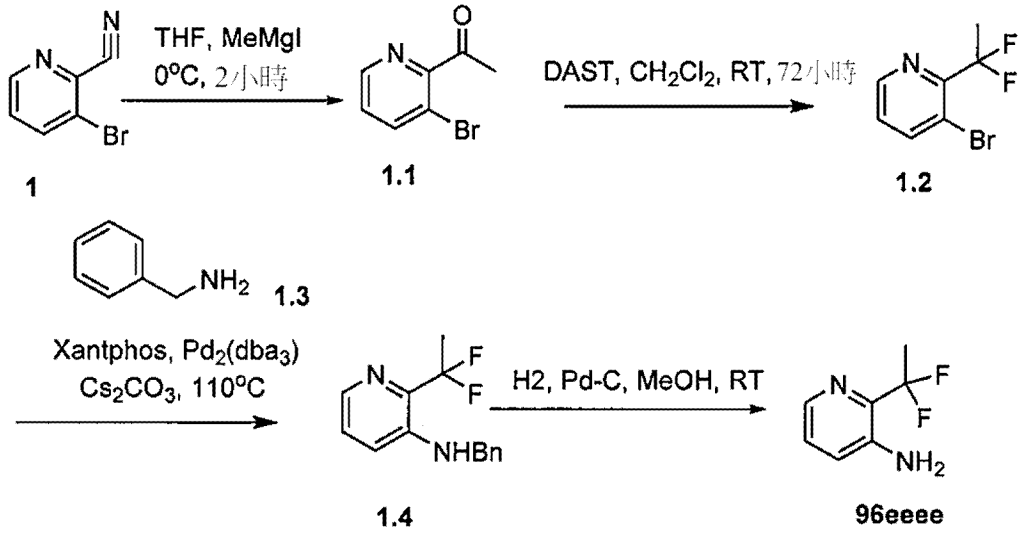
【1393】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.8g，3.22mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(10mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.772g，32.2mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.6g，79.49%)。MS(ES): *m/z* 235.05

$[M+H]^+$。

【1394】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.6g，2.56mmol，1.0eq)於第三丁醇(10mL)中之溶液中添加三乙胺(0.439g，4.35mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.913g，3.32mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.430g，54.97%)。MS(ES): *m/z* 306.12 $[M+H]^+$。

【1395】 合成化合物**96dddd.** 向**1.4** (0.430g，1.40mmol，1eq)於二噁烷(6mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96dddd.** (0.3g，96.89%)。MS(ES): *m/z* 206.07 $[M+HCl]^+$。

【1396】 合成中間物**96eeee.**



【1397】 合成化合物**1.1.** 向**1** (5g，27.32mmol，1.0eq)於四氫呋喃(100mL)中之冷溶液中添加3M碘化甲基鎂(18mL，54.64mmol，2.0eq)。

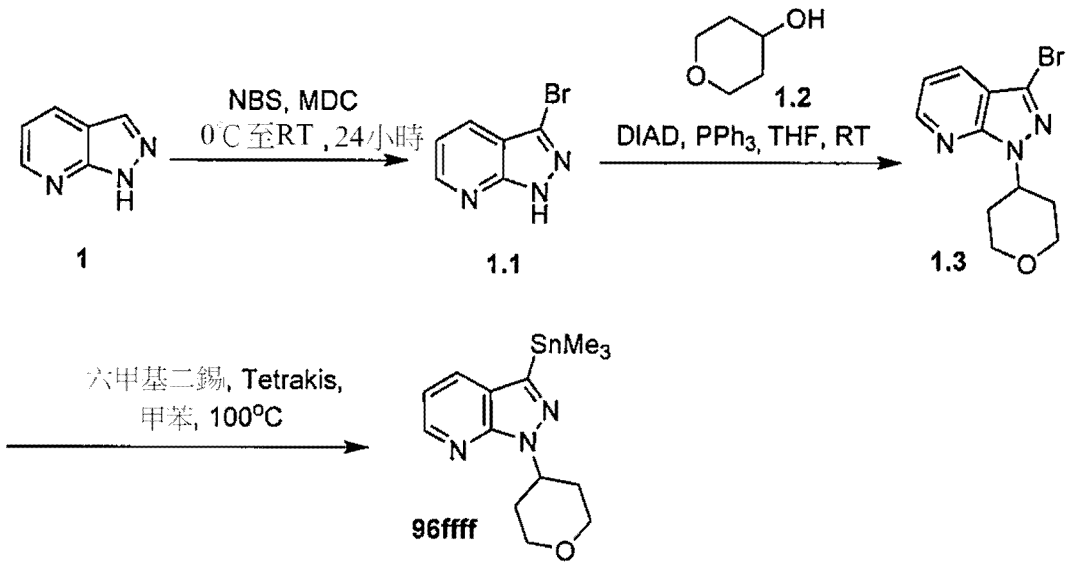
在0℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在14%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (2.5g，45.74%)，MS(ES): *m/z* 201.04[M+H]$^+$。

【1398】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (2.5g，12.50mmol，1.0eq)於二氯甲烷(25mL)中之冷溶液中逐滴添加二乙基胺基三氟化硫(16.5mL，125mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應72小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (2.5g，45.74%)，MS(ES): *m/z* 201.04[M+H]$^+$。

【1399】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.4** (0.410g，45.83%)，MS (ES): *m/z* 249.28 [M+H]$^+$。

【1400】 合成化合物**96eee.** 向**1.4** (0.410g，1.65mmol，1.0eq)於甲醇(5ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.140g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在6%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**96eeee** (0.170g，65.09%)。MS (ES): *m/z* 159.15 [M+H]$^+$。

【1401】 合成中間物**96ffff.**



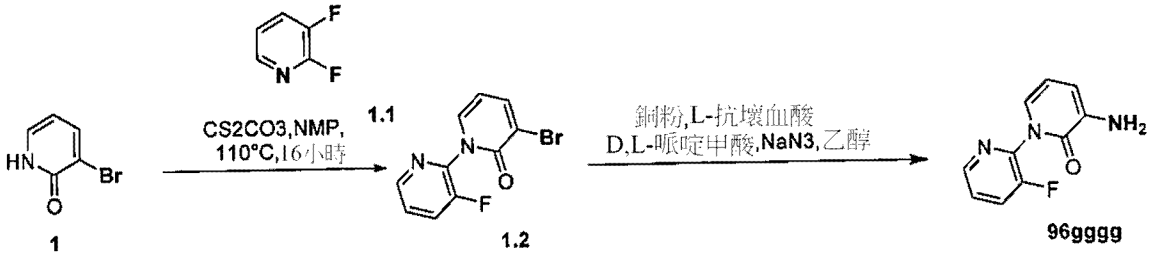
【1402】 合成化合物**1.1.** 在10℃下，在N_2下向**1** (3.0g，25.21 mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(30mL)中之經攪拌溶液中逐份添加*N*-溴代琥珀醯亞胺(4.7g，26.47 mmol，1.05eq)。攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並藉由過濾收集沈澱之固體，充分乾燥，得到**1.1** (3.23g，66.00%)。MS(ES): *m/z* 198.96 $[M+2H]^+$。

【1403】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，在氬氣下經20分鐘向**1.1** (3.0g，15.15 mmol，1.0eq)、**1.2** (3.1g，30.30mmol，2.0eq)及三苯基膦(7.9g，30.30mmol，2.0eq)於無水四氫呋喃(75mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(6.1g，30.30mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。殘餘物藉由管柱層析法進一步純化且化合物在24%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3** (3.0g，70.25%)。MS(ES): *m/z* 283.21 $[M+H]^+$。

【1404】 合成化合物**96ffff.** 向**1.3** (1.0g，3.54 mmol，1.0eq)及六甲基二錫(4.6g，14.18 mmol，4.0eq)於甲苯(60mL)中之脫氣溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.410 g，0.35 mmol，0.1eq)並在N_2下，在100℃下加熱反應混合物2小時。反應混合物冷卻至室溫，藉由管柱層析法，使用

6.0%乙酸乙酯/己烷純化，得到純**96ffff** (0.840g，64.61%)。MS(ES): *m/z* 368.25 $[M+H]^+$。

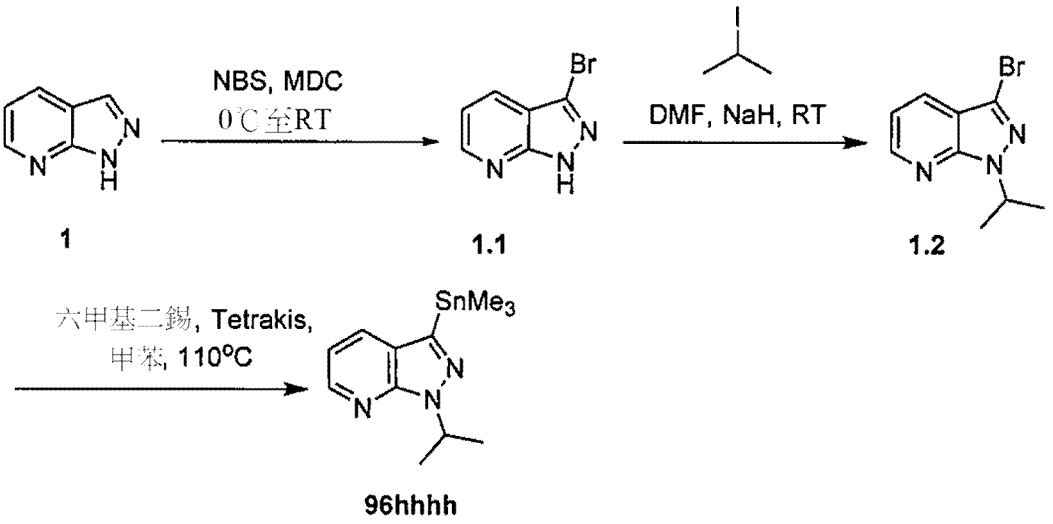
【1405】 合成中間物**96gggg.**



【1406】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (3g，17.24mmol，1.0eq)於N-甲基-2-吡咯啶酮(60mL)中之溶液中添加**1.1** (2.4g，21.55mmol，1.25eq)及碳酸銫(1.6g，51.72mmol，3.0eq.)。在110℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由40%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**1.2.** (0.71g，產率：15.30%)。MS (ES): *m/z* 270.07 $[M+H]^+$。

【1407】 合成化合物**96gggg.** 向**1.2.** (0.70g，2.60mmol，1.0eq)於乙醇(9mL)中之溶液中添加銅粉(0.01g，0.31mmol，0.12eq)、L-抗壞血酸(0.09g，0.52mmol，0.2eq)及疊氮化鈉(0.33g，5.2mmol，2.0eq.)。在100℃下加熱反應混合物20小時。反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由70%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**96ggg** (0.23g，產率：43.09%)。MS (ES): *m/z* 207.19 $[M+H]^+$。

【1408】 合成中間物**96hhhh.**



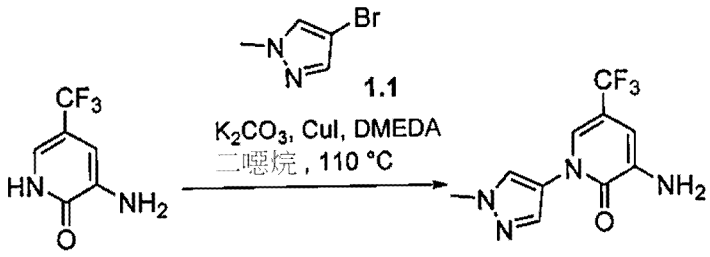
【1409】 合成化合物**1.1.** 在10℃下，在N_2下向**1** (3.0g，25.21 mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(30mL)中之經攪拌溶液中逐份添加N-溴代琥珀醯亞胺(4.7g，26.47 mmol，1.05eq)。攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並藉由過濾收集沈澱之固體，充分乾燥，得到**1.1** (3.23g，66.00%)。MS(ES): *m/z* 198.96 $[M+2H]^+$。

【1410】 合成化合物**1.2.** 在0℃下，在N_2下向氫化鈉(0.796g，19.89 mmol，1.3eq，60%分散液)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加**1.1** (3.0g，15.30 mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之溶液。在相同條件下攪拌混合物20分鐘並逐滴添加異丙基碘(3.1g，18.36 mmol，1.2eq)於N,N-二甲基甲醯胺(5mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物14小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (2.46g，67.5%)。MS(ES): *m/z* 240.41 $[M+H]^+$。

【1411】 合成化合物**96hhhh.** 向**1.2** (0.200g，0.83 mmol，1.0eq)

及六甲基二錫(1.05g，3.33 mmol，4.0 eq)於甲苯(10mL)中之脫氣溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.097g，0.08 mmol，0.1eq)並在N_2下，在100℃下加熱反應混合物1小時。將RM冷卻至室溫，藉由管柱層析法，使用5.0%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑純化，得到純**96hhhh** (0.260g，99.05%)。MS(ES): *m/z* 325.44 $[M+H]^+$。

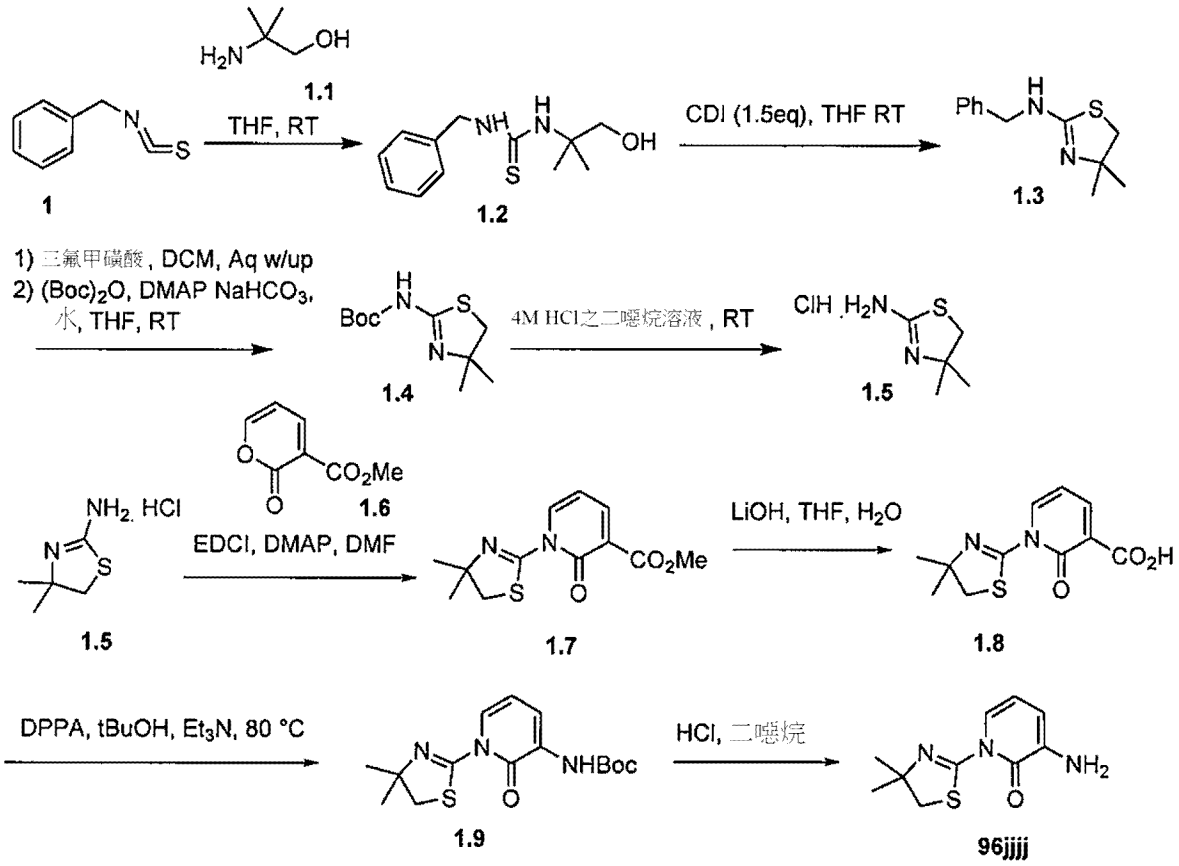
【1412】 合成中間物**96iiii.**



1 96iiii

【1413】 合成化合物**96iiii.** 向**1.** (0.5g，2.80mmol，1eq)及**1.1** (0.54g，3.36mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(15mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.772g，5.6mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.106g，0.56mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.098g，1.12mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96iiii.** (0.3g，41.39%)。MS(ES): *m/z* 259.08 $[M+H]^+$。

【1414】 合成中間物**96jjjj.**



【1415】 合成化合物**1.2.** 向**1** (10g，67.11mmol，1.0eq)於四氫呋喃(100ml)中之溶液中添加2-胺基-2-甲基丙-1-醇(7.17g，80.53mmol，1.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.2.** (14g，產率：87.64%)。MS (ES): *m/z* 239.1 $[M+H]^+$。

【1416】 合成化合物**1.3.** 向**1** (14g，58.73mmol，1.0eq)於四氫呋喃(140mL)中之溶液中添加羰基二咪唑(14.28g，88.09mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.3.** (11.2g，產率：86.54%)。MS (ES): *m/z* 221.1 $[M+H]^+$。

【1417】 合成化合物**1.4.** 在0℃下，向**1.3** (11.2g，50.83mmol，1.0eq)於二氯甲烷(110mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸(56ml)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用於下一步驟。在反應混合物中添加於四氫呋喃(100ml)中之二碳酸二第三丁酯(16.62g，76.24mmol，1.5eq)及4-二甲基胺基吡啶(1.23g，10.16mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由20%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**1.4.** (4.6g，39.29%)，MS(ES): *m/z* 231.1 $[M+H]^+$。

【1418】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (1.4g，6.07mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(14mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，將殘餘物與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌，用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**1.5.** (0.860g，84.89%)。MS (ES): *m/z* 167.04 $[M+H]^+$。

【1419】 合成化合物**1.7.** 向**1.5** (0.860g，5.15mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(50mL)中之冷溶液中添加**1.6.** (0.793g，5.15mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.27g，6.69mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.156g，1.28mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲

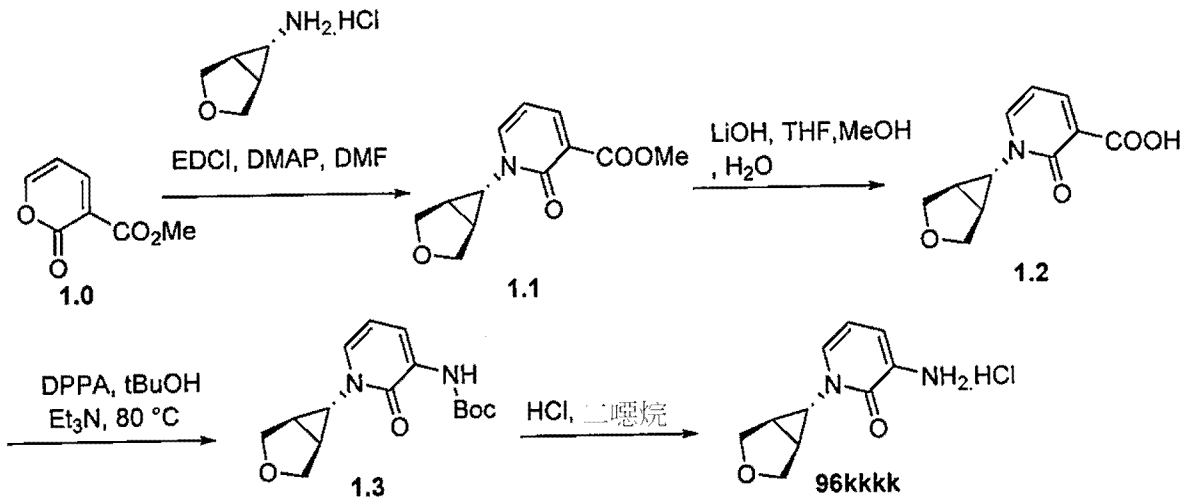
烷中溶離，得到**1.7.** (0.650g，47.30%)。MS(ES): *m/z* 267.08 $[M+H]^+$。

【1420】 合成化合物**1.8.** 向**1.7** (0.650g，2.44mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(6.5mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.0g，24.4mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.8.** (0.532g，86.40%)。MS(ES): *m/z* 253.06 $[M+H]^+$。

【1421】 合成化合物**1.9.** 在氮氣下，向**1.8** (0.532g，2.10mmol，1.0eq)於第三丁醇(10mL)中之溶液中添加三乙胺(0.360g，3.57mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.751g，2.73mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.9.** (0.355g，52.05%)。MS(ES): *m/z* 324.1 $[M+H]^+$。

【1422】 合成化合物**96jjjj.** 向**1.9** (0.355g，1.09mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4-二噁烷溶液(4mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，將殘餘物與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌，用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**96jjjj.** (0.205g，83.64%)。MS (ES): *m/z* 224.08 $[M+H]^+$。

【1423】 合成中間物**96kkkk.**



【1424】 合成化合物**1.1.** 向**1.0** (0.250g，1.62mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(12mL)中之溶液中添加(1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-胺鹽酸鹽(0.218g，1.62mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.402g，2.10mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.049g，0.405mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.1** (0.180g，產率：47.17%)。MS(ES): *m/z* 236.24 $[M+H]^+$。

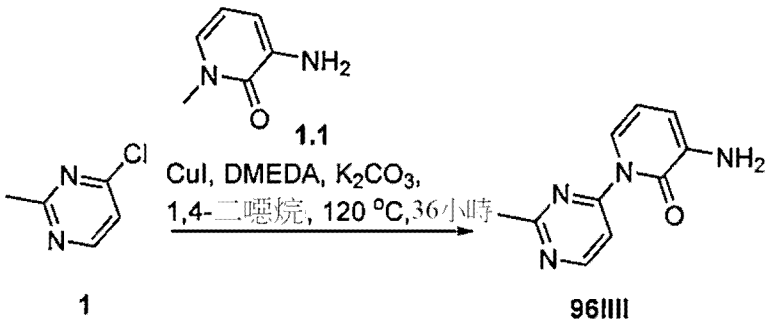
【1425】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (0.180g，0.765mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(5mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.160g，3.82mmol，5.0eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫

酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.2** (0.140g，產率：82.71%)。MS(ES): *m/z*：222.07 $[M+H]^+$。

【1426】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.140g，0.632mmol，1.0eq)於第三丁醇中之溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(0.226g，0.821mmol，1.3eq)、三乙胺(0.108g，1.074mmol，1.7eq)。在90℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由combi flash，使用1.0% MeOH/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.3** (0.150g，產率：81.08%)。MS(ES): *m/z* 293.34 $[M+H]^+$。

【1427】 合成化合物**96kkkk** 向**1.3** (0.150g，0.513mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4-二噁烷溶液(7mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**96kkkk** (0.090g，76.70%)。MS (ES): *m/z* 229.68 $[M+H]^+$。

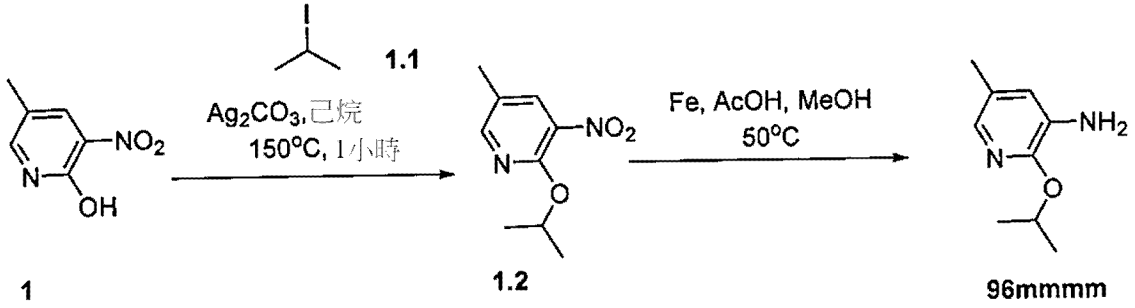
【1428】 合成中間物**96llll.**



【1429】 合成化合物**96llll.** 向**1** (0.5g，3.90mmol，1.0eq)及**1.1** (0.58g，4.68mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷中之溶液中添加碳酸鉀(1.34g，9.75mmol，2.5eq)且反應混合物用氬氣脫氣10分鐘。向其中添加N,N'-二甲基乙二胺(0.14g，1.56mmol，0.4eq)，隨後添加碘化銅(I)(015g，0.79mmol，0.2 q)。將反應混合物加熱至120℃，保持36小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗

滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。合併若干批料並藉由管柱層析法進一步純化且化合物在50%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**96llll** (0.3g，4.76%)。MS(ES): *m/z* 203.09 $[M+H]^+$。

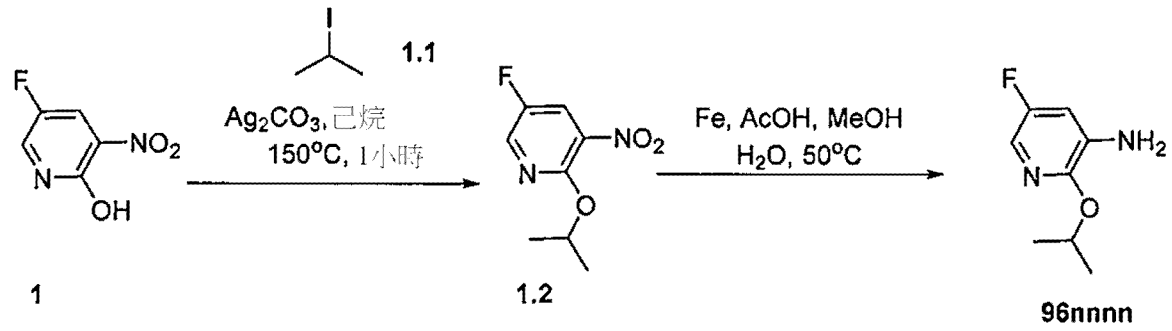
【1430】 合成中間物**96mmmm.**



【1431】 合成化合物**1.2.** 向**1** (3g，19.4mmol，1eq)於己烷(30mL)中之溶液中添加**1.1** (3.89mL，38.96mmol，2eq)，隨後添加碳酸銀(6.40g，23.3mmol，1.2eq)。在150℃下攪拌反應1小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用乙酸乙酯洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (1.5g，39.28%)，MS(ES): *m/z* 197.21 $[M+H]^+$。

【1432】 合成化合物**96mmmm.** 向**1.2** (1.5g，7.65mmol，1.0eq)中添加甲醇:水之混合物(30mL，4:1)及乙酸(4.41mL，76.5mmol，10eq)。在50℃下加熱反應混合物30分鐘。接著逐份添加鐵粉(3.38g，60.48mmol，8eq)。在50℃下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並過濾。用飽和碳酸氫鈉中和濾液並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在16%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**96mmmm** (1 g，78.69%)。MS(ES): *m/z* 167.22 $[M+H]^+$。

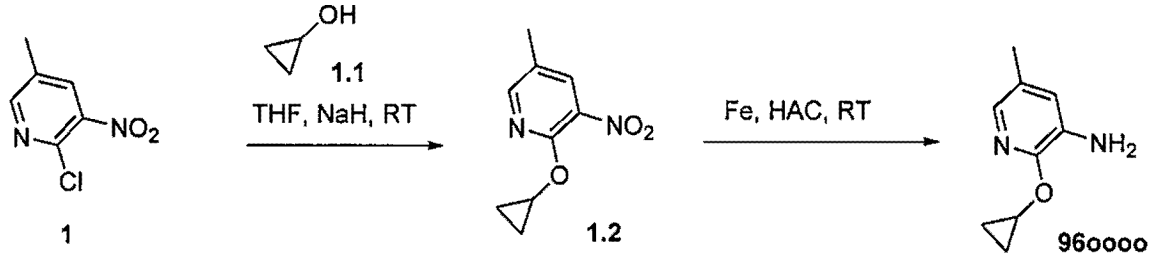
【1433】 合成中間物**96nnnn.**



【1434】 合成化合物**1.2.** 向**1** (3g，18.98mmol，1eq)於己烷(50mL)中之溶液中添加**1.1** (3.79mL，37.97mmol，2eq)，隨後添加碳酸銀(6.28g，22.27mmol，1.2eq)。在150℃下攪拌反應1小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用乙酸乙酯洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在6%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (2.2g，48.29%)，MS(ES): *m/z* 197.16 $[M+H]^+$。

【1435】 合成化合物**96nnnn.** 向**1.2** (2.2g，10.99mmol，1.0eq)中添加甲醇:水之混合物(44mL，4:1)，添加乙酸(6.34mL，109.9mmol，10eq)及鐵粉(4.92g，87.92mmol，8eq)。在50℃下攪拌反應30分鐘。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用乙酸乙酯洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在14%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**96nnnn** (1.3 g，68.47%)。MS(ES): *m/z* 173.61 $[M+H]^+$。

【1436】 合成中間物**96oooo.**

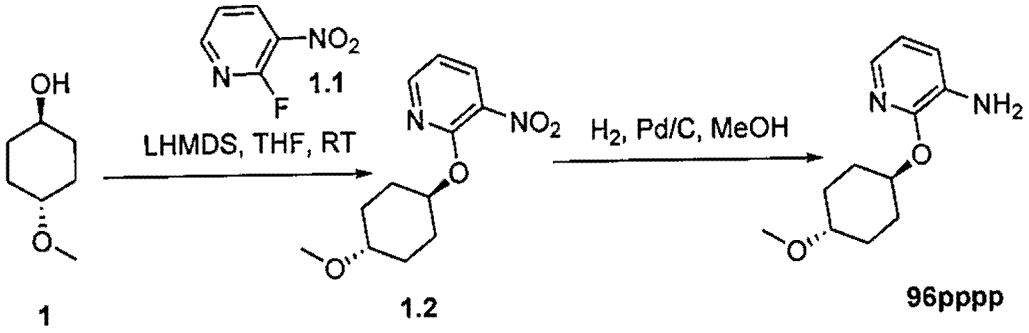


【1437】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (1g，5.79mmol，1.0eq)於

四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.166g，11.58mmol，2.0eq)，隨後添加**1.1** (0.437g，7.53mmol，1.3eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在14%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.750g，66.65%)，MS(ES): *m/z* 195.19 $[M+H]^+$。

【1438】 合成化合物**96oooo.** 向**1.2** (0.750g，3.86mmol，1.0eq)於乙酸(11ml)中之溶液中添加鐵粉(1.08g，19.3mmol，5.0eq)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96oooo** (0.600g，94.61%)。MS (ES): *m/z* 165.21 $[M+H]^+$。

【1439】 合成中間物**96pppp.**

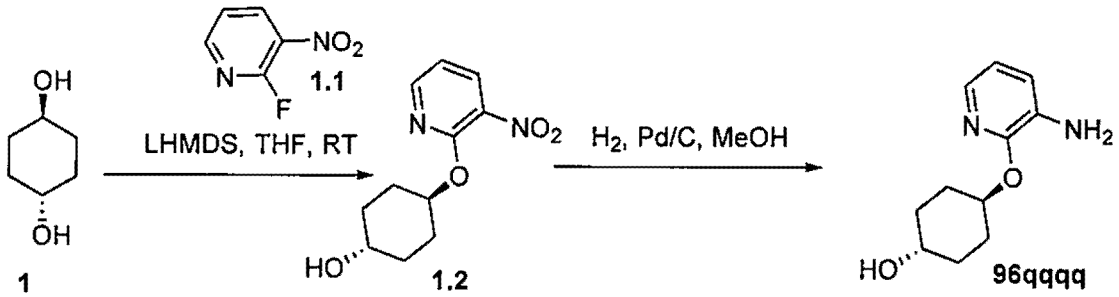


【1440】 合成化合物**1.2.** 在氮氣氛圍下，向**1** (0.500g，3.84mmol，1.0eq)於四氫呋喃(6mL)中之冷溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(9.6mL，9.6mmol，2.5eq)，隨後添加**1.1** (0.546g，3.84mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在8%乙酸乙酯/

己烷中溶離，得到純**1.2** (0.370g，38.19%)，MS(ES): *m/z* 253.27 $[M+H]^+$。

【1441】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.370g，1.47mmol，1.0eq)於甲醇(10ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.100g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物16小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3** (0.370g，92.02%)。MS (ES): *m/z* 223.29 $[M+H]^+$。

【1442】 合成中間物**96qqqq.**

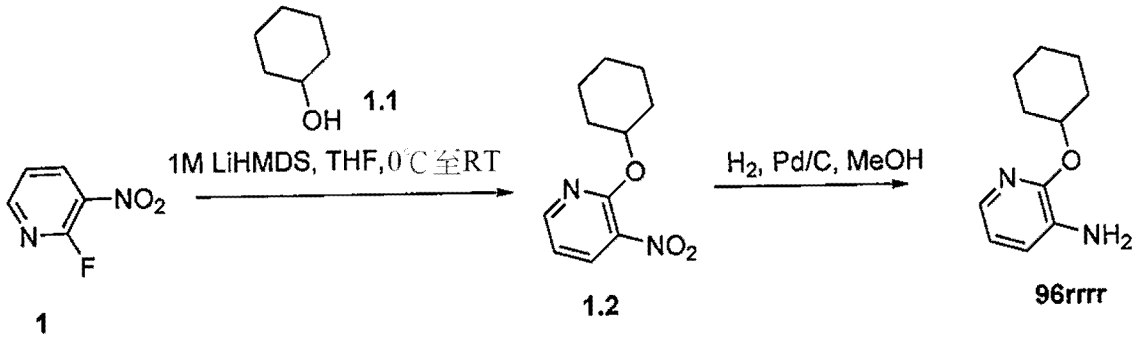


【1443】 合成化合物**1.2.** 在氮氣氛圍下，向**1** (2g，17.24mmol，1eq)於四氫呋喃(20mL)中之冷溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(12.5mL，12.58mmol，0.73eq)，隨後添加**1.1** (2.4g，17.24mmol，1eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在26%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.740g，18.04%)，MS(ES): *m/z* 239.24 $[M+H]^+$。

【1444】 合成化合物**96qqqq.** 向**1.2** (0.740g，3.11mmol，1.0eq)於甲醇(8ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.200g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用戊烷濕磨進一步純化，得到純

96qqqq (0.490g，75.75%)。MS (ES): *m/z* 209.26 $[M+H]^+$。

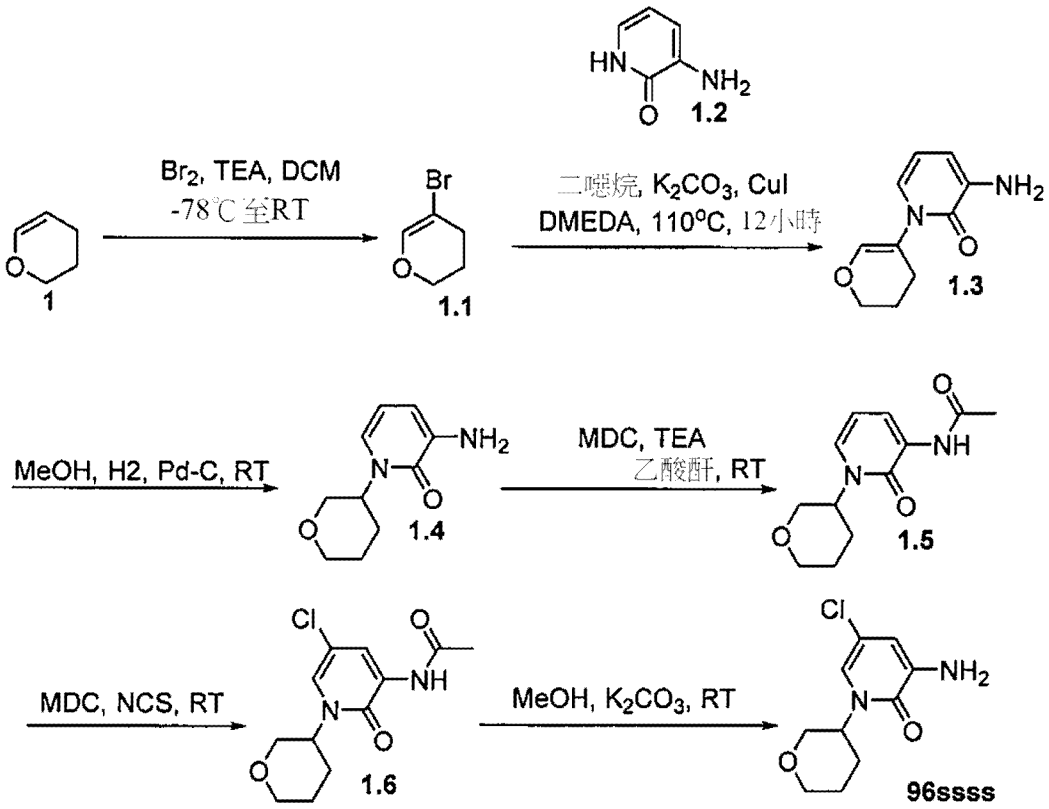
【1445】 合成中間物**96rrrr.**



【1446】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (0.500g，3.52mmol，1eq)於四氫呋喃(6mL)中之冷溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(7mL，7.04mmol，2eq)，隨後添加**1.1** (0.458g，4.57mmol，1.3eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在10%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.200g，25.57%)，MS(ES): *m/z* 223.24 $[M+H]^+$。

【1447】 合成化合物**96rrrr.** 向**1.2** (0.200g，0.899mmol，1.0eq)於甲醇(3ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.050g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在0.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96rrrr** (0.120g，69.36%)。MS (ES): *m/z* 193.26 $[M+H]^+$。

【1448】 合成中間物**96ssss.**



【1449】 合成化合物**1.1.** 在-78℃下，向**1** (20g，238mmol，1.0eq)於二氯甲烷(200mL)中之溶液中逐滴添加含溴(12.2mL，238mmol，1.0eq)之二氯甲烷(100mL)。在-78℃下攪拌混合物2小時，接著在室溫下攪拌16小時。在室溫下逐滴添加含三乙胺(66 mL，476mmol，2.0eq)之二氯甲烷(100mL)且接著攪拌5小時。藉由蒸發移除二氯甲烷並添加乙醚，且藉由過濾移除固體。蒸發濾液且殘餘物藉由真空蒸餾純化(80℃，0.02mmHg)，得到純化合物**1.1** (15g，38.78%)，^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 6.68 (s, 1H), 4.02-4.00 (t, *J*=4Hz, 2H), 2.45-2.42 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H)。

【1450】 合成化合物**1.3.** 向**1.1** (8g，49.38mmol，1.0eq)及**1.2** (6.51g，59.25mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (13.6g，98.76mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(1.4g，7.40mmol，0.15eq)及1,2-二甲基乙二胺(1.60mL，14.81mmol，0.30eq)且

反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3** (8g，84.81%)。MS(ES): *m/z* 193.09 $[M+H]^+$。

【1451】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (8g，20.83mmol，1.0eq)於甲醇(100mL)中之溶液中添加鈀/木炭(4g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物16小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**1.4** (4g，49.48%)。MS (ES): *m/z* 195.11 $[M+H]^+$。

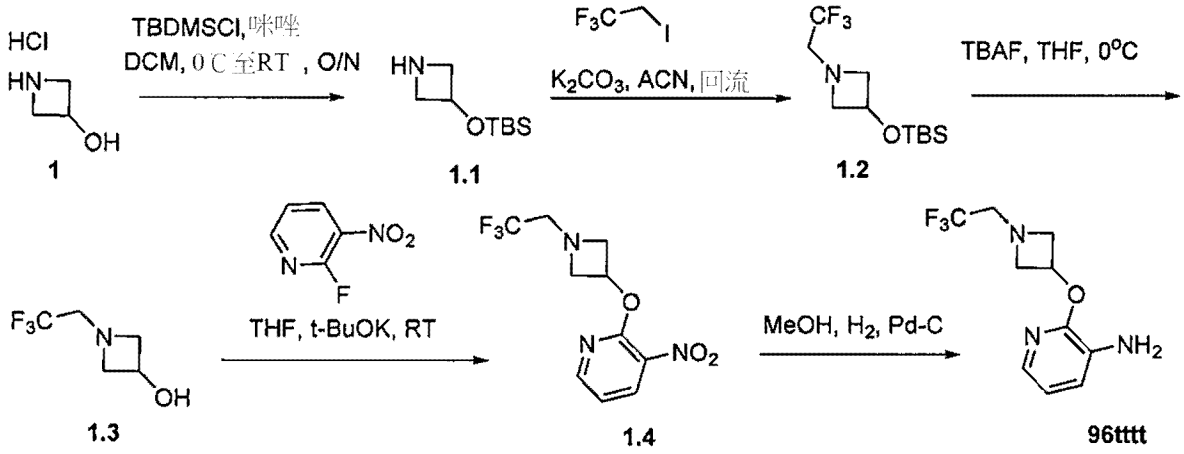
【1452】 合成化合物**1.5.** 在0℃下，向**1.4** (2g，10.30 mmol，1.0eq)於二氯甲烷(20 mL)中之冷溶液中添加三乙胺(4.33mL，30.9mmol，3.0eq)及乙酸酐(1.55mL，16.49mmol，1.6eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在0-5%甲醇/DCM中溶離，得到純**1.5** (2.3g，94.54%)。MS (ES): *m/z* 237.12 $[M+H]^+$。

【1453】 合成化合物**1.6.** 在0℃下，向**1.5** (2.3g，9.70mmol，1.0eq)於二氯甲烷(20mL)中之冷溶液中添加N-氯代琥珀醯胺(1.95g，14.55mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在0-5%甲醇/DCM中溶離，得到純**1.6** (0.7g，26.56%)。MS (ES): *m/z* 271.08

$[M+H]^+$。

【1454】合成化合物**96ssss.** 向化合物**1.6** (0.7g，2.59mmol，1.0eq)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (3.57g，25.92mmol，10eq.)。在60℃下加熱反應16小時。反應完成後，蒸發甲醇並用水稀釋固體且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96ssss** (0.4g，67.65%)。MS(ES): *m/z*: 229.07 $[M+H]^+$。

【1455】合成中間物**96tttt.**



【1456】合成化合物**1.1**：向**1** (2.0g，55.86 mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(10mL)中之溶液中添加咪唑(18g，277mmol，5.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。再添加第三丁基二甲基矽烷基氯化物(12.5g，83.79mmol，1.5eq)並在室溫下攪拌反應混合物15小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到產物**1.1** (1.2g，19.46%)。MS(ES): *m/z* 188.36 $[M+H]^+$。

【1457】合成化合物**1.2**：在室溫下，向**1.1** (2.0g，10mmol，

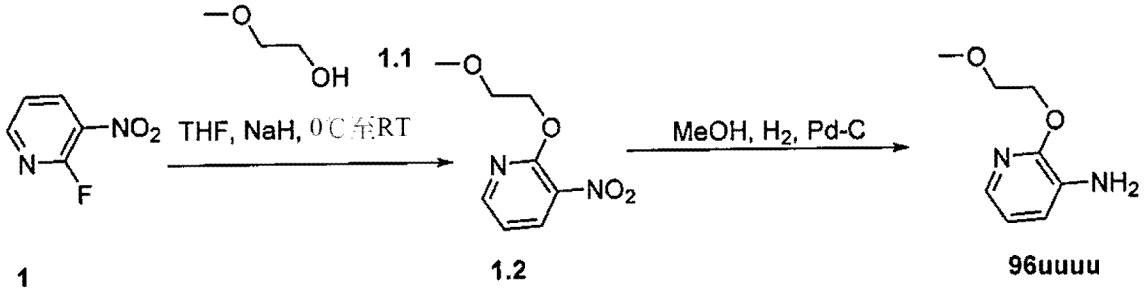
1.0eq)於乙腈(30mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.9g，21.39mmol，2eq)及1,1,1-三氟-2-碘乙烷(3.3g，15mmol，1.5eq))。使反應混合物回流16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (1.2g，41.73%)。MS(ES): *m/z* 270.38 $[M+H]^+$。

【1458】 合成化合物**1.3**：在0℃下，向**1.2** (1.2g，4.45mmol，1.0eq)於四氫呋喃(30mL)中之冷溶液中添加氟化四正丁基銨(5.82g，22.3mmol，5.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並過濾沈澱之固體且充分乾燥，得到**1.3** (0.650g，156.12%)。MS(ES): *m/z* 92.62 $[M+H]^+$。

【1459】 合成化合物**1.4**：在0℃下，向**1.3** (0.670g，4.13mmol，1.0eq)及2-氟-3-硝基吡啶(0.584g，4.13mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(4.13mL，2.82mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.4** (0.500g，43.72%)。MS (ES): *m/z* 278.2 $[M+H]^+$。

【1460】 合成化合物**96tttt.** 向**1.4** (0.500g，1.8mmol，1.0eq)於甲醇(10mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.2g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**96tttt** (0.4g，89.70%)。MS (ES): *m/z* 248.22 $[M+H]^+$。

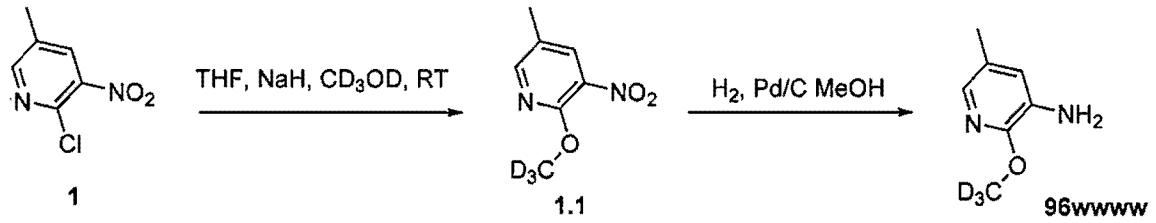
【1461】 合成中間物**96uuuu.**



【1462】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (2g，14.08mmol，1eq)於四氫呋喃(20mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(1.12g，28.16mmol，2eq)，隨後添加**1.1** (1.61g，21.11mmol，1.5eq)。在0℃下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在11%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (1.7g，60.94%)，MS(ES): *m/z* 199.18 $[M+H]^+$。

【1463】 合成化合物**96uuuu.** 向**1.2** (1.7g，8.58mmol，1.0eq)於甲醇(15ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.500g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96uuuu** (1.3g，90.10%)。MS (ES): *m/z* 169.20 $[M+H]^+$。

【1464】 合成中間物**96wwww.**

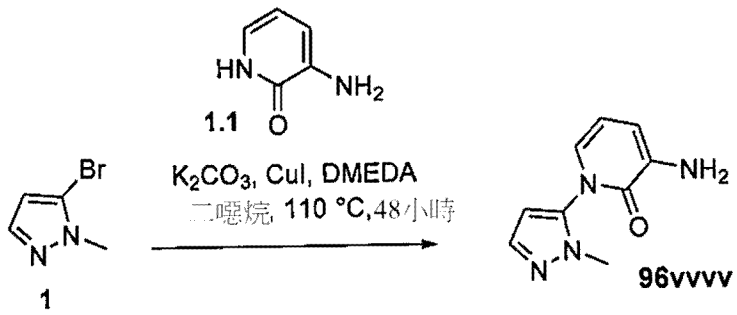


【1465】 合成化合物**1.1.** 在氮氣下，向**1** (0.500g，2.90mmol，1eq)於四氫呋喃(5mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.084g，5.80mmol，

2eq)，隨後添加四氘甲醇(0.114g，3.19mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在13%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (0.400g，80.65%)，MS(ES): *m/z* 171.17 $[M+H]^+$。

【1466】 合成化合物**96wwww.** 向**1.1** (0.400g，5.73mmol，1.0eq)於甲醇(5ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.100g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用戊烷濕磨進一步純化，得到純**96wwww** (0.300g，90.93%)。MS (ES): *m/z* 142.19 $[M+H]^+$。

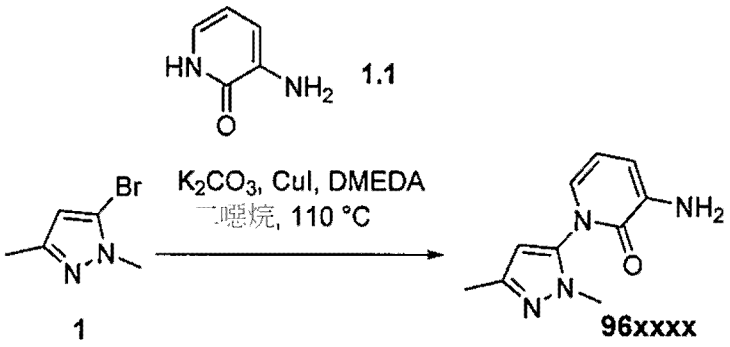
【1467】 合成中間物**96vvvv.**



【1468】 合成化合物**96vvvv.** 向**1.** (2g，12.42mmol，1eq)及**1.1** (1.64g，14.91mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.42g，24.84mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.354g，1.86mmol，0.15eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.328g，3.72mmol，0.3eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純

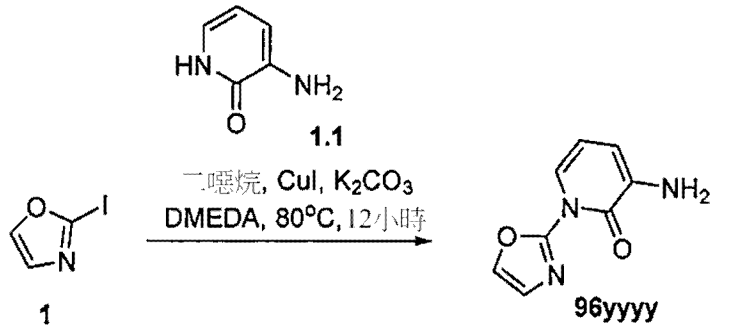
96vvvv (0.145g，6.14%)。MS(ES): *m/z* 191.21 $[M+H]^+$。

【1469】 合成中間物**96xxxx.**



【1470】 合成化合物**96xxxx.** 向**1.** (1.6g，9.14mmol，1.2eq)及**1.1** (0.838g，7.62mmol，1eq)於1,4-二噁烷(16mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.62g，19.09mmol，2.5eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.217g，1.14mmol，0.15eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.200g，2.28mmol，0.3eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96xxxx** (0.200g，12.86%)。MS(ES): *m/z* 205.23 $[M+H]^+$。

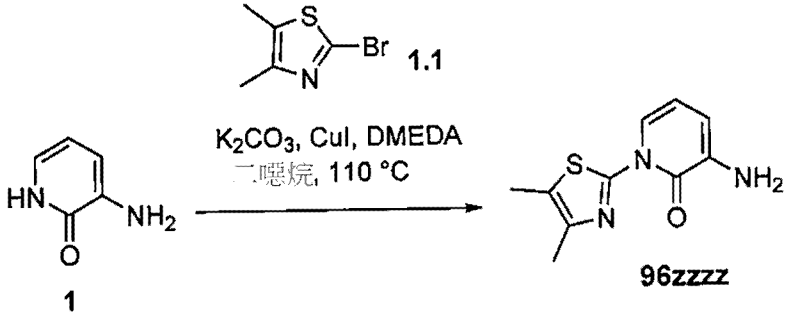
【1471】 合成中間物**96yyyy.**



【1472】 合成化合物**96yyyy.** 向**1.** (0.250g，1.28mmol，1eq)於1,4-二噁烷(15mL)中之溶液中添加**1.1.** (0.169g，1.53mmol，1.2 eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(0.441g，

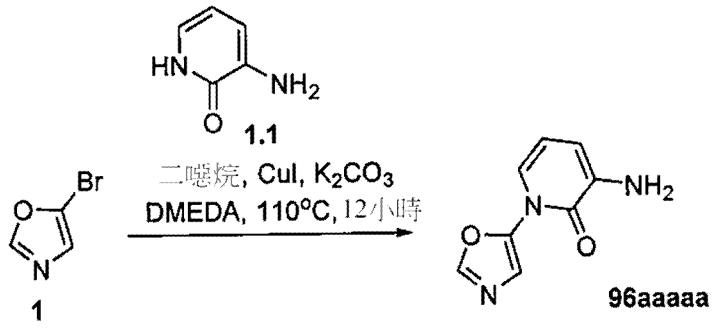
3.2mmol，2.5eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.028g，0.32mmol，0.25eq)及碘化銅(0.036g，0.19mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96yyyy** (0.060g，產率：26.41%)。MS (ES): *m/z* 178.06 $[M+H]^+$。

【1473】 合成中間物**96zzzz**



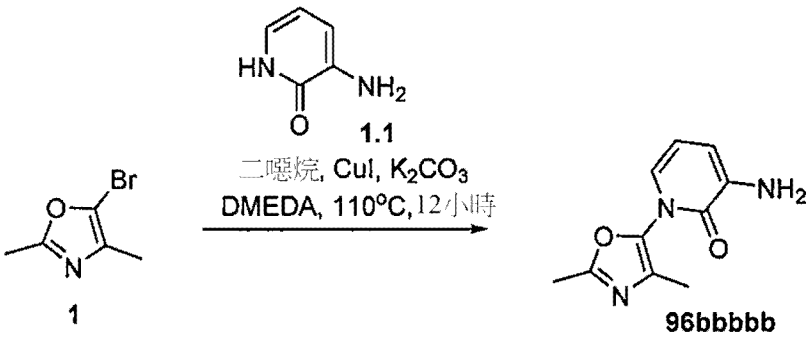
【1474】 合成化合物**96zzzz.** 向**1.** (2g，18.16mmol，1.0eq)及**1.1** (4.19g，21.80mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加碳酸鉀(5.01g，36.32mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.689g，3.63mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.639g，7.26mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.3%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96zzzz** (0.700g，17.42%)。MS(ES): *m/z* 222.28 $[M+H]^+$。

【1475】 合成中間物**96aaaaa.**



【1476】 合成化合物**96aaaaa.** 向**1** (1.0g，6.75mmol，1eq)於1,4-二噁烷(50mL)中之溶液中添加**1.1** (0.891g，8.1mmol，1.2 eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(2.3g，16.87mmol，2.5eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.148g，1.68mmol，0.25eq)及碘化銅(0.192g，1.01mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96aaaaa.** (0.230g，產率：19.21%)。MS (ES): *m/z* 178.06 $[M+H]^+$。

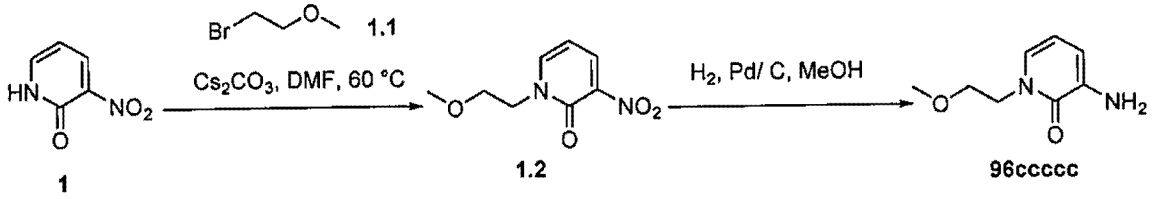
【1477】 合成中間物**96bbbbb.**



【1478】 合成化合物**96bbbbb.** 向**1** (0.5g，2.84mmol，1eq)於1,4-二噁烷(28mL)中之溶液中添加**1.1** (0.381g，3.40mmol，1.2 eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(0.979g，7.1mmol，2.5eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.062g，0.71mmol，0.25eq)及碘化銅(0.079g，0.42mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。

反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96bbbbb** (0.2g，產率：34.31%)。MS (ES): *m/z* 206.09 $[M+H]^+$。

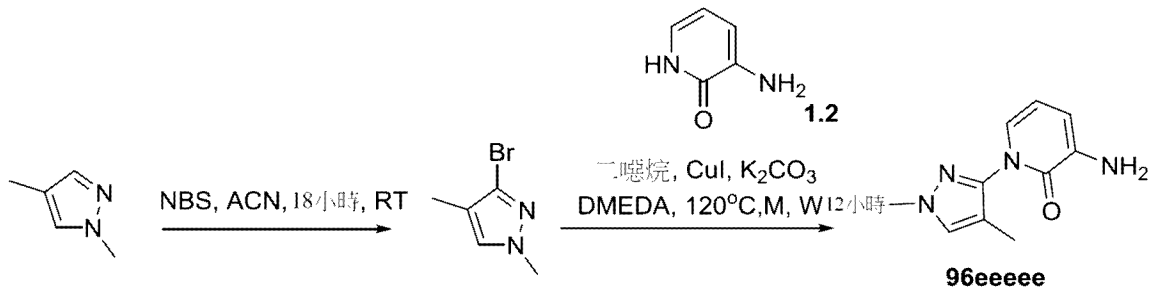
【1479】 合成中間物**96ccccc.**



【1480】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1g，7.14mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(10mL)中之溶液中添加**1.1** (0.98g，7.14mmol，1.0eq)及碳酸銫(0.5g，17.85mmol，2.5eq)。在60℃下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (0.40g，28.28%)。MS(ES): *m/z* 199.18 $[M+H]^+$。

【1481】 合成化合物**96ccccc.** 向**1.2** (0.40g，2.02mmol，1.0eq)之溶液中添加鈀/木炭(0.10g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**96ccccc** (0.25g，73.64%)。MS(ES): *m/z* 169.20 $[M+H]^+$。

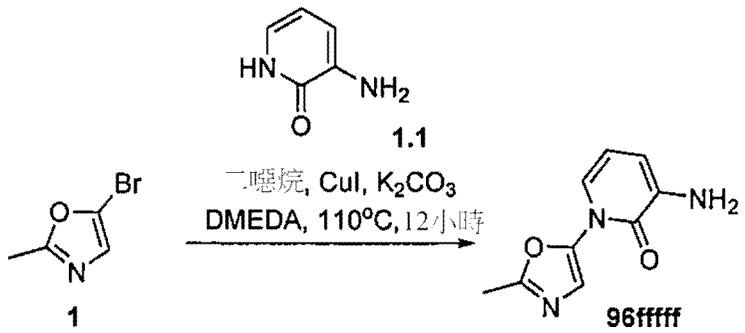
【1482】 合成中間物**96eeeee.**



【1483】 合成化合物**1.1** 向**1** (10g，104.02mmol，1.0eq)於乙腈(92mL)中之冷溶液中添加N-溴代琥珀醯亞胺(20.36g，114.22 mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在10%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.1** (3.5g，19.22%)。MS(ES): *m/z* 173.98 $[M+H]^+$。

【1484】 合成化合物**96eeeee.** 向**1.1** (1g，5.71mmol，1.0eq)及**1.2** (1.25g，11.42mmol，2eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.57g，11.42mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.325g，1.71mmol，0.3eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.150g，1.71mmol，0.3eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在120℃下加熱12小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96eeeee** (0.120g，10.28%)。MS(ES): *m/z* 205.10 $[M+H]^+$。

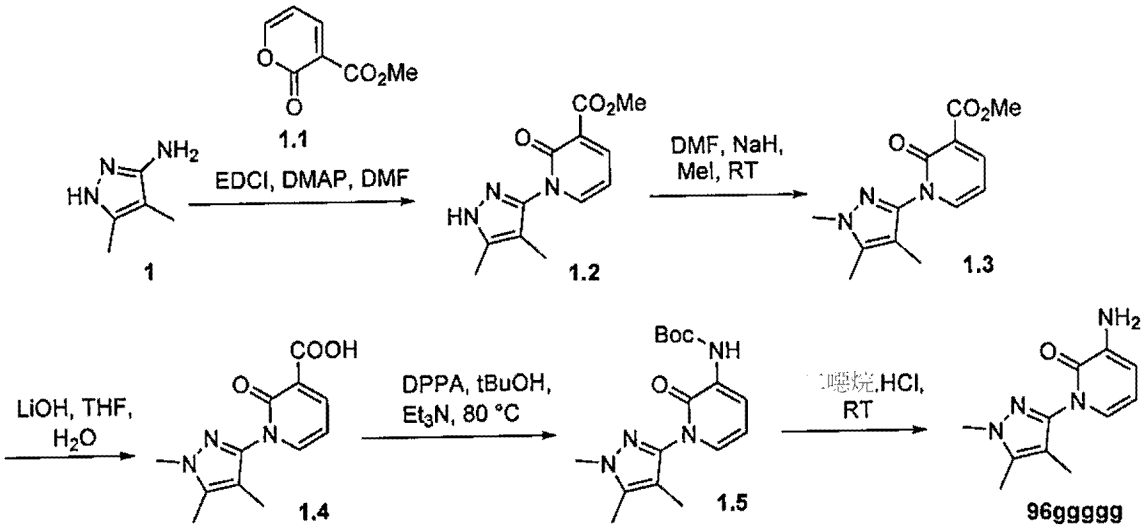
【1485】 合成中間物**96fffff.**



【1486】 合成化合物**96fffff.** 向**1** (0.340g，2.09mmol，1eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加**1.1** (0.275g，2.50mmol，1.2 eq)。在氬氣

氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(0.720g，5.22mmol，2.5eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.045g，0.52mmol，0.25eq)及碘化銅(0.059g，0.31mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96fffff** (0.092g，產率：22.93%)。MS (ES): *m/z* 192.07 $[M+H]^+$。

【1487】 合成中間物**96ggggg.**



【1488】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1.0g，9.00 mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.39g，9.00 mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.23g，11.7mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.275g，0.225mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (0.61g，27.42%)。MS(ES): *m/z* 248.25 $[M+H]^+$。

【1489】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.610g，2.47 mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.19g，4.94 mmol，2.0eq)及碘甲烷(0.42g，2.96mmol，1.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.0%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.3** (0.450g，69.81%)。MS(ES): *m/z* 262.28 $[M+H]^+$。

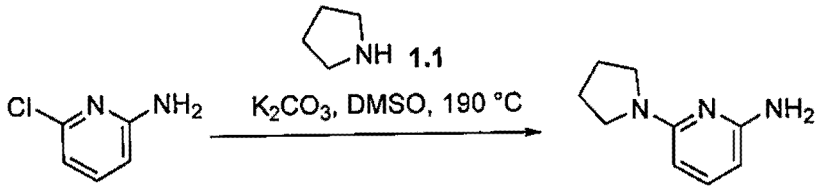
【1490】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (0.45g，1.72mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.06g，17.2 mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.4** (0.362g，85.01%)。MS(ES): *m/z* 248.25 $[M+H]^+$。

【1491】 合成化合物**1.5.** 在氮氣下，向**1.4** (0.362g，1.46mmol，1.0eq)於第三丁醇(8mL)中之溶液中添加三乙胺(0.251g，2.48mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.521g，1.9mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.5** (0.17g，36.47%)。MS(ES): *m/z* 319.38 $[M+H]^+$。

【1492】 合成化合物**96ggggg.** 向**1.5** (0.17g，0.533mmol，1eq)於

二噁烷(2mL)中之冷溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(1mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96ggggg** (0.082g，70.36%)。MS(ES): *m/z* 219.26 $[M+H]^+$。

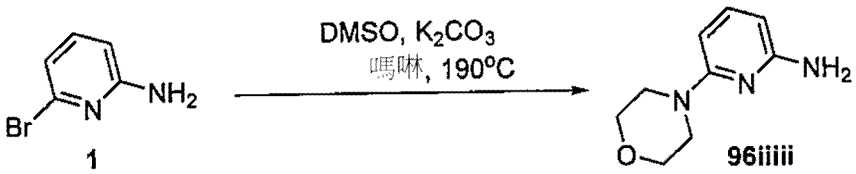
【1493】 合成**96hhhhh.**



1 **96hhhhh**

【1494】 合成化合物**96hhhhh.** 向**1** (1g，7.77mmol，1.0eq)於二甲基亞碸(10mL)中之溶液中添加**1.1** (1.65g，23.31mmol，3.0eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(3.21g，23.31mmol，3.0eq)。在190℃下加熱反應混合物10小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**96hhhhh** (0.400g，產率：31.50%)。MS (ES): *m/z* 164.11 $[M+H]^+$。

【1495】 合成中間物**96iiiii.**

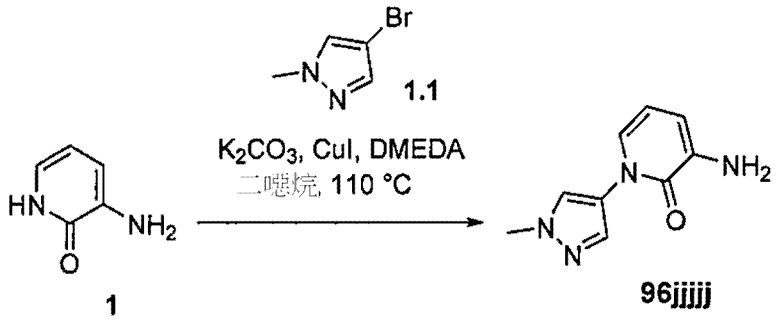


1 **96iiiii**

【1496】 合成化合物**96iiiii.** 向**1** (1.0g，5.78mmol，1.0eq)及嗎啉(1.5g，17.34mmol，3.0eq)於二甲基亞碸(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.595g，11.56mmol，2.0eq)且在190℃下加熱反應混合物10小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步

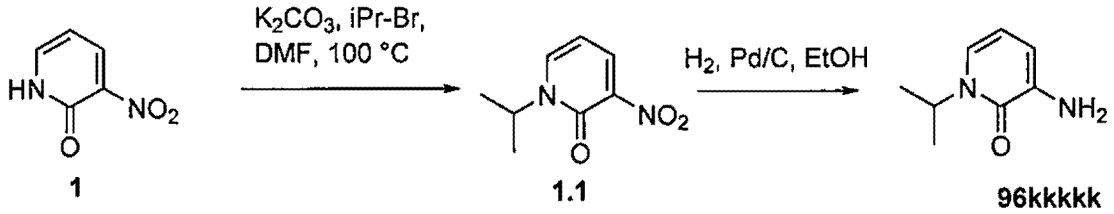
純化且化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**96iiiii** (0.6g，57.92%)。MS(ES): *m/z* 180.22 $[M+H]^+$。

【1497】 合成中間物**96jjjjj.**



【1498】 合成化合物**96jjjjj.** 向**1.** (1g，9.08mmol，1.0eq)及**1.1** (1.94g，11.80mmol，1.3eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.75g，27.24mmol，3.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.345g，1.81mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.320g，3.63mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱3小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**96jjjjj** (0.820g，47.47%)。MS(ES): *m/z* 191.21 $[M+H]^+$。

【1499】 合成中間物**96kkkkk.**

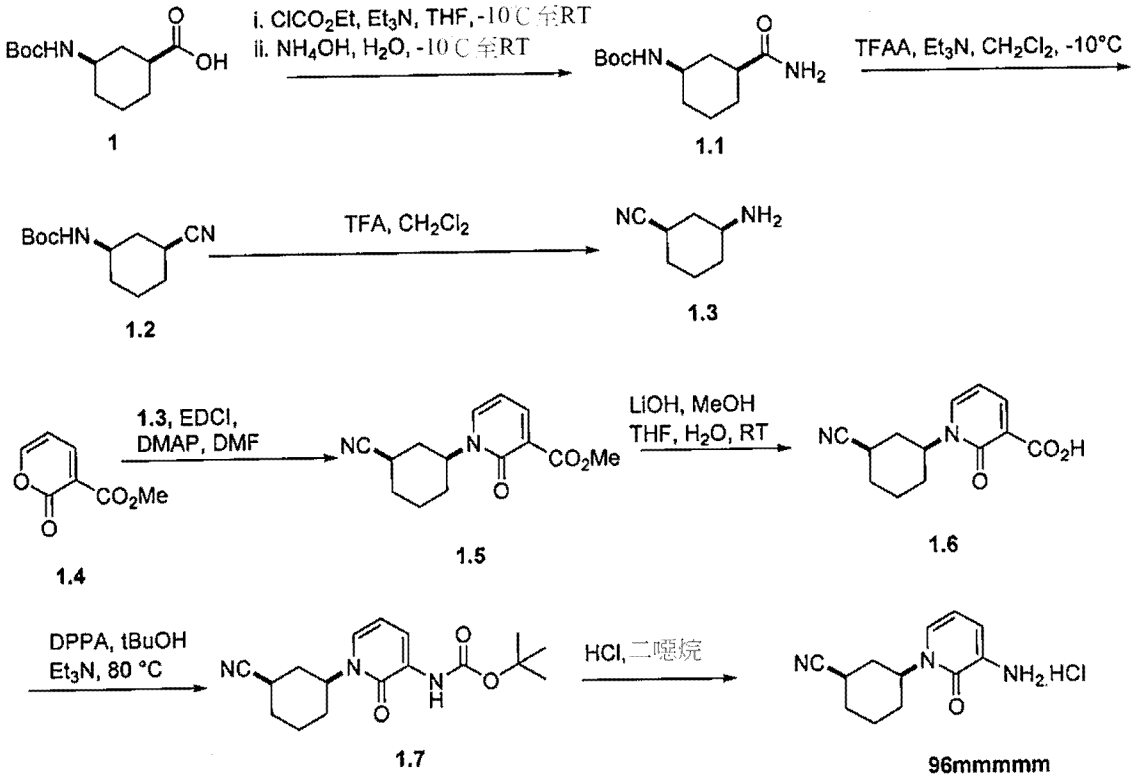


【1500】 合成化合物**1.1.** 向**1** (1g，7.14mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(10mL)中之溶液中添加2-丙基溴化物(1.3g，10.71mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(2.9g，

21.42mmol，3.0eq)。在100℃下加熱反應混合物10小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.1** (0.320g，產率：24.61%)。MS (ES): *m/z* 183.07 $[M+H]^+$。

【1501】 合成化合物**96kkkkk.** 向**1.1** (0.32g，1.75mmol，1.0eq)於乙醇(7ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.16g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**96kkkkk** (0.220g，82.29%)。MS (ES): *m/z* 153.10 $[M+H]^+$。

【1502】 合成中間物**96mmmmm**



【1503】 合成化合物**1.1.** 在0℃下，在氮氣下向**1** (5.0g，20.55 mmol，1.0eq)於四氫呋喃(30mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三乙胺(5.7mL，41.1mmol，2.0eq)，隨後添加氯甲酸乙酯(2.56g，23.63mmol，

1.15eq)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，冷卻至-10℃並逐滴添加NH_4OH (12.33mL，123.3mmol，6 eq)，在室溫下攪拌反應混合物18小時。反應完成後，反應混合物將其轉移至冷水中並過濾，用水洗滌並乾燥，得到**1.1**. (產率：3.50g，70.28%)。MS (ES):*m/z* 243.3 $[M+H]^+$。

【1504】 合成化合物**1.2.** 在-10℃下，在氮氣下向**1.1** (3.5g，14.4 mmol，1.0eq)於二氯甲烷(25mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三乙胺(4.0mL，28.8mmol，2.0eq)，隨後逐滴添加三氟乙酸酐(2.2mL，15.84mmol，1.1eq)並在室溫下攪拌3小時。反應完成後，反應混合物將其轉移至冷水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.2** (2.8g，86.43%)。MS(ES): *m/z* 225.34 $[M+H]^+$。

【1505】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，向**1.2** (2.8g，12.48 mmol，1.0eq)於二氯甲烷(40mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸(8.0mL)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**1.3** (2.50g，84.15%)。MS (ES):*m/z* 126.19 $[M+H]^+$。

【1506】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (2.3g，14.92mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(65mL)中之溶液中添加**1.3** (1.85g，14.92mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(3.7g，19.39mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.455g，3.73mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用

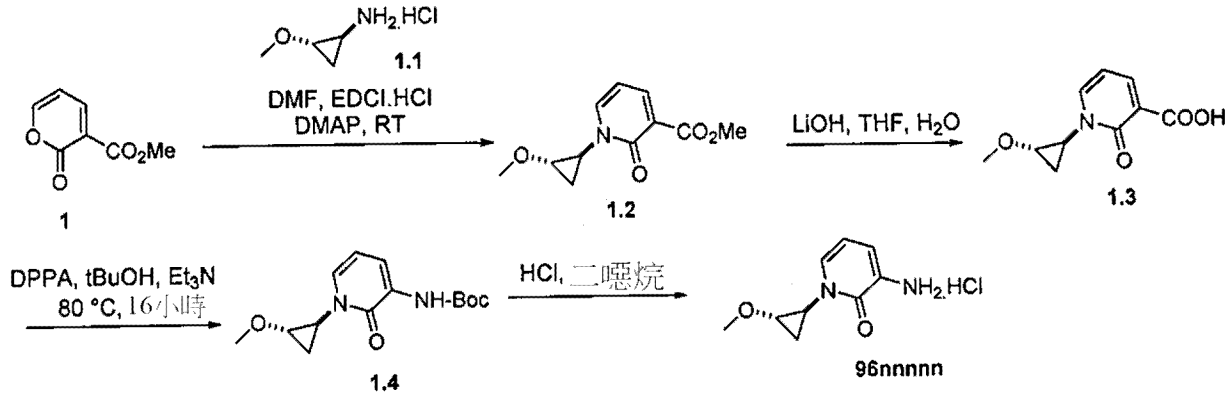
鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.5** (產率：1.8g，42.63%)。MS (ES): m/z 261.29 $[M+H]^+$。

【1507】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (1.8g，6.91mmol，1.0eq)於四氫呋喃：甲醇：水(30mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.829g，34.55mmol，5.0eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.6.** (產率：1.1g，72.67%)。MS (ES)：m/z 247.29 $[M+H]^+$。

【1508】 合成化合物**1.7.** 向**1.6** (1.1g，4.47mmol，1.0eq)於第三丁醇(12ml)中之溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(1.59g，5.81mmol，1.3eq)、三乙胺(0.766g，7.59mmol，1.7eq)。在90℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由combi flash，使用1.0% MeOH/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.7** (產率：0.7g，49.38%)。MS (ES): m/z 318.39 [M+H] +。

【1509】 合成化合物**96mmmmm.** 向**1.7** (0.7g，2.20mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4-二噁烷溶液(10mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**96mmmmm** (產率：0.39g，69.69%)。MS (ES): m/z 254.73 [M+H] +。

【1510】 合成中間物**96nnnnn.**



【1511】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (2.0g，12.97mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.6g，12.97mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.6g，16.86mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.316g，2.59mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (1.3g，44.88%)。MS(ES): *m/z* 224.09 $[M+H]^+$。

【1512】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (1.3g，5.82mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(15mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.39g，58.2mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (1.1g，90.29%)。MS(ES): *m/z* 210.07 $[M+H]^+$。

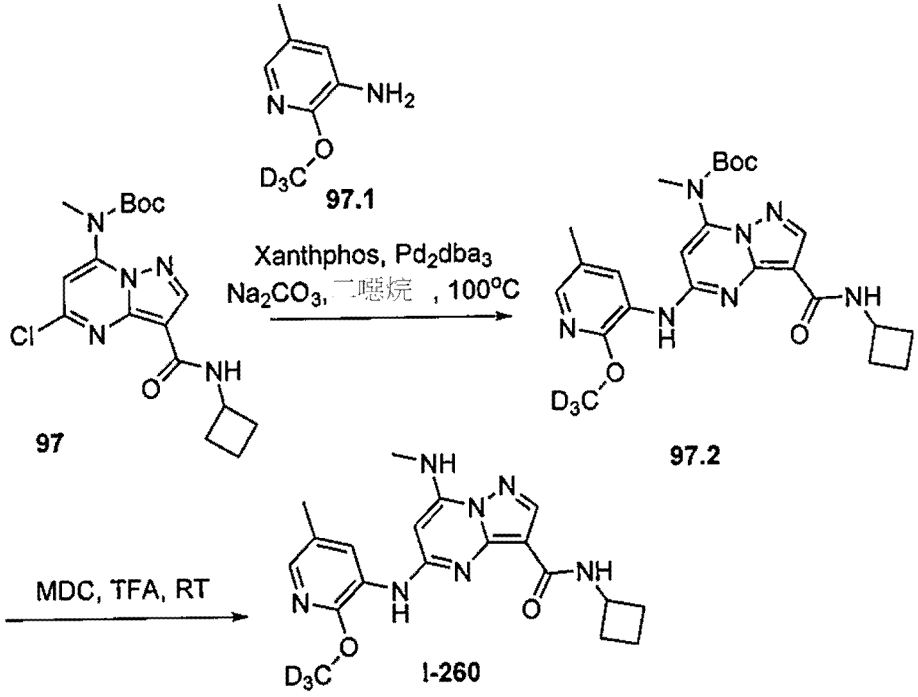
【1513】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (1.1g，5.25mmol，

1.0eq)於第三丁醇(14mL)中之溶液中添加三乙胺(0.9g，8.92mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(1.87g，6.82mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (1.1g，74.63%)。MS(ES): *m/z* 281.15 $[M+H]^+$。

【1514】 合成化合物**96nnnnn.** 向**1.4** (0.300g，1.07mmol，1eq)於二噁烷(4mL)中之冷溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(8mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**96nnnnn.** (0.220g，94.88%)。MS(ES): *m/z* 181.09 $[M+HCl]^+$。

【1515】 實例**97**：合成R^3係**N-(**環丁基**)**甲醯胺，R^6係氫且R^7係甲胺之化合物**.**

【1516】 合成**N-**環丁基**-5-((2-(**甲氧基**-d3)-5-**甲基吡啶**-3-**基**)**胺基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-260).**



【1517】 合成化合物**97.** 化合物係根據**I-122**合成，得到**97.** (產率：

60.21%)，MS (ES): *m/z* 380.85 $[M+H]^+$。

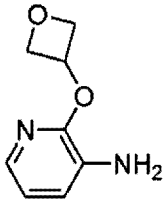
【1518】 合成化合物**97.1.** 化合物係根據**I-258**合成，得到**97.1**。

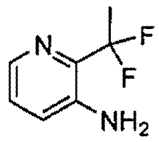
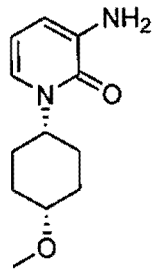
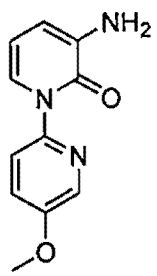
【1519】 合成化合物**97.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**97.2** (0.065g，50.95%)，MS (ES): *m/z* 485.58 $[M+H]^+$。

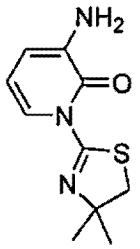
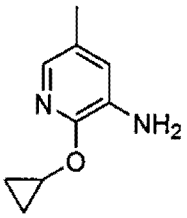
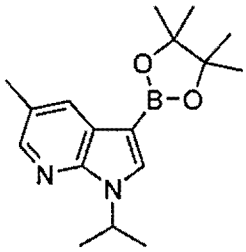
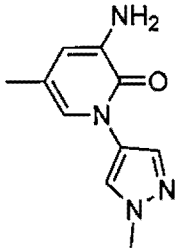
【1520】 合成化合物**I-260.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-260** (0.030g，58.17%)，MS (ES): *m/z* 385.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.30%，HPLC純度：99.78%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93-7.91 (t, *J*=8Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 2.19-2.17 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.63 (bs, 4H)。

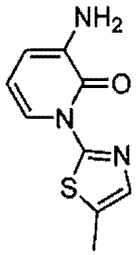
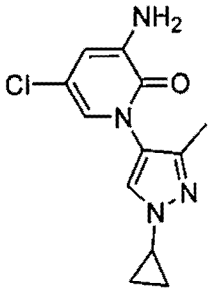
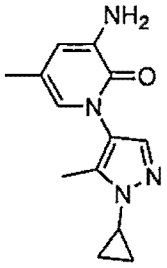
【1521】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表31**中。**表31**中之化合物係藉由與關於製備**I-260**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**97.1**經如**表31**中所指示之試劑替代。

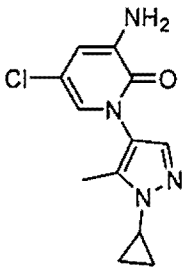
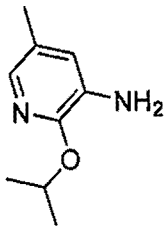
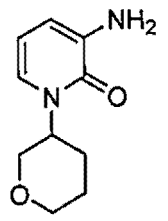
【1522】 **表31**

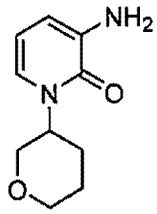
化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-201		使用甲醇中之PTSA水解氧雜環丁烷環：MS (ES): *m/z* 428.29 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.34%，HPLC純度：96.36%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.31-8.29 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.33-7.32 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.30-6.28 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.02-5.01 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.80-4.79 (t, *J*=4Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.32-4.30 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.92-

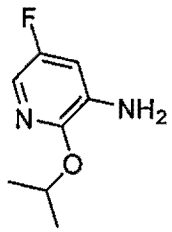
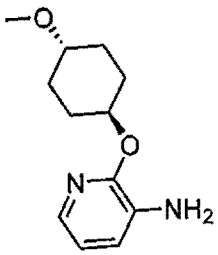
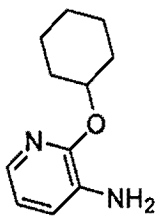
		2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.34-2.33 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H)。
I-299		MS (ES): *m/z* 402.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.19%，HPLC純度：95.43%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.55-8.54 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.84-7.81 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.69-7.68 (t, *J*=4Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.12-2.11 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 3H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.24-1.12 (m, 1H)。
I-358		MS (ES): *m/z* 466.68 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.72%，HPLC純度：98.12%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.27-8.25 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98-7.92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.39-7.37 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.34-6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.86-4.80 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.51-4.44 (m,1H), 3.27-3.25 (d, *J*=8.4Hz, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.33 (bs, 2H), 2.07-2.03 (d, *J*=12.8Hz, 2H), 1.93-1.87 (m, 4H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 4H)。
I-266		MS (ES): *m/z* 461.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.70%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.38-8.32 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.55-7.53 (d, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.94 (d, 3H),

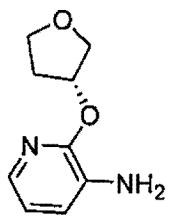
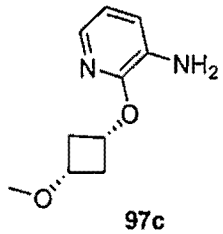
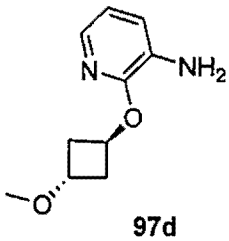
		2.92-2.91 (d, J=4.4Hz, 3H), 2.34 (s, 3H),1.95-1.93 (t, 2H), 1.75 (bs, 1H)。
I-503		MS (ES): *m/z* 467.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.93%，HPLC純度：97.46%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.26 (s, 1H), 8.41 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (bs, 2H), 6.55 (bs, 1H), 6.31 (bs, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.42 (bs, 3H), 1.98 (bs, 2H), 1.82 (bs, 2H), 1.47 (s, 6H)。
I-278		MS (ES): *m/z* 408.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.15%，HPLC純度：95.36%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.71 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 5.77-5.74 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 4H), 0.76-0.71 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H)。
I-256		MS (ES): *m/z* 418.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.04%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35-8.33 (d, *J*=8Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.18-5.13 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 3.12-3.11 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (bs, 2H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.58-1.57 (d, *J*=4Hz, 6H
I-234		MS (ES): *m/z* 448.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.48%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10-8.09 (d, *J*=4Hz, 1H),

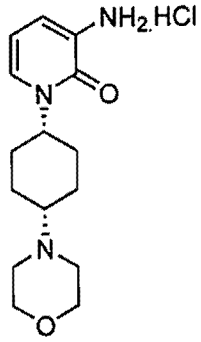
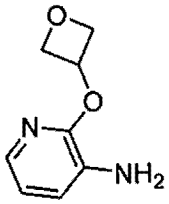
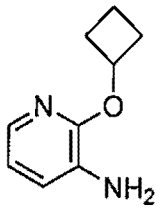
		7.91 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H)。
I-263		MS (ES): *m/z* 451.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.30 (bs, 1H), 8.46-8.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.64-6.62 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.32-2.30 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H)。
I-179		MS (ES): *m/z* 508.16 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.05%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.36-8.36 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.74-7.72 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.30-2.29 (m, 2H), 2.06 (s, 4H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.09-1.05 (m, 2H), 1.00-0.97 (m, 2H)。
I-159		MS(ES)：*m/z* 488.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.67%，HPLC純度：98.82%，^1H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.18 (s,

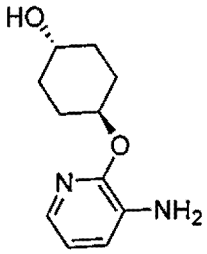
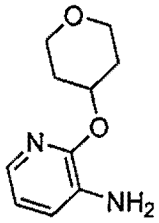
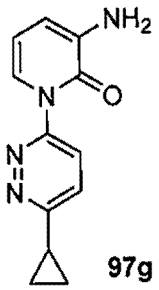
		1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.19-1.17 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 4H)。
I-181		MS (ES): *m/z* 508.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.47%，HPLC純度：97.96%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.06 (s, 1H), 8.35-8.35 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.73-7.71 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51-7.50 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.23 (bs, 2H), 1.08-1.05 (m, 3H)。
I-213		MS (ES): *m/z* 410.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.33%，HPLC純度：97.13%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.31-5.28 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.61 (bs, 4H), 1.28-1.26 (d, *J*=8Hz, 6H)。
I-324		MS (ES): *m/z* 438.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.68%，HPLC純度：99.43%，對掌性HPLC純度：(50.24%，49.75%)，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.55-7.53 (d, *J*=8Hz, 1H),

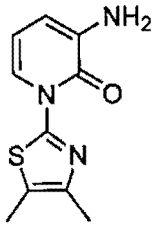
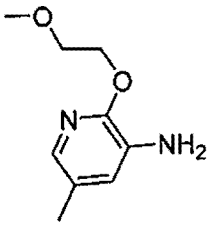
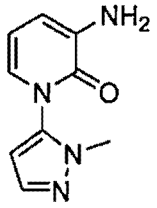
		6.34-6.33 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.33-2.31 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 4H)。
I-353 I-354		將 I-324 分離成異構體：CHIRAL PAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)， 0.1% DEA IPA:MEOH (50:50)，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 438.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, J=8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.54-7.53 (d, J=4Hz, 1H), 6.34-6.32 (d, t=8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, J=4Hz, 3H), 2.33-2.31 (d, J=8Hz, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.15-1.13 (t, J=8Hz, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：99.45%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, J=8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.54-7.53 (d, J=4Hz, 1H), 6.34-6.32 (d, t=8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, J=4Hz, 3H),

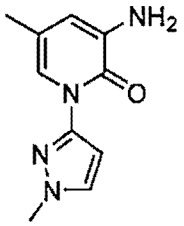
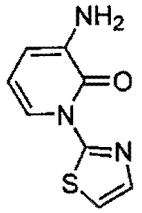
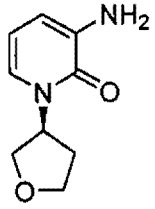
		2.33-2.31 (d, J=8Hz, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.15-1.13 (t, J=8Hz, 1H)。
I-210		MS (ES): *m/z* 414.29 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.25%，HPLC純度：99.46%，對掌性HPLC純度：99.05%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.76 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01-8.00 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.34-5.32 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.46-4.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 2.96-2.95 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.85-1.83 (t, *J*=8Hz, 2H), 1.66-1.64 (m, 2H), 1.38-1.36 (d, *J*=8Hz, 6H)。
I-248		MS (ES): *m/z* 466.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.93%，HPLC純度：96.91%，對掌性HPLC純度：98.87%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.70 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94-7.92 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.20-2.19 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 4H), 1.65 (bs, 4H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 2H)。
I-226		MS (ES): *m/z* 436.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.26%，HPLC純度：96.16%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.69 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.01-6.98 (m,

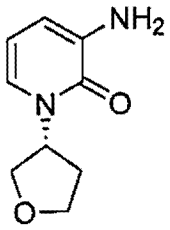
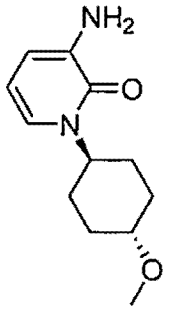
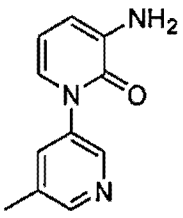
		1H), 5.89 (s, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 2.95-2.93 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.21-2.20 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 6H), 1.55-1.48 (m, 3H), 1.37-1.34 (m, 2H), 0.89 (bs, 1H),.
I-171	 **97b**	MS (ES): *m/z* 424.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.76 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.94-2.92 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.29-2.22 (m, 3H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 4H), 1.23 (bs, 1H)。
I-183	 **97c**	MS (ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.87%，HPLC純度：96.92%，對掌性HPLC純度：96.92%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.82 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.94 (bs, 1H), 4.40 (bs, 1H), 3.67 (bs, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.84 (bs, 2H), 2.22 (bs, 2H), 2.20 (bs, 2H), 1.68 (m, 4H)。
I-187	 **97d**	MS (ES): *m/z* 438.19 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.01%，HPLC純度：95.36%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 3H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.37-5.36 (t, *J*=4Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.04-4.03 (m, 1H), 3.16 (s, 3H),

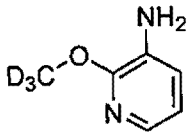
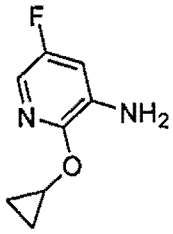
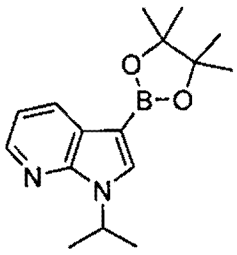
		2.95-2.94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.40-2.37 (m, 4H), 2.22-2.21 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 4H)。
I-182		MS (ES): *m/z* 521.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.00%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.39-6.37 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.40-2.29 (m, 6H), 2.16-2.09 (m, 3H), 1.99-1.86 (m, 4H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 4H)。
I-298	 **96jjj**	MS (ES): *m/z* 410.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.18%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.89 (s, 1H), 9.07-9.05 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.38-8.36 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.54-7.51 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.60-5.51 (m, 2H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.34-2.27 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 1H)。
I-168	 **97e**	MS (ES): *m/z* 408.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.10%，HPLC純度：95.01%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.02-

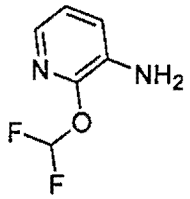
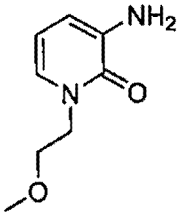
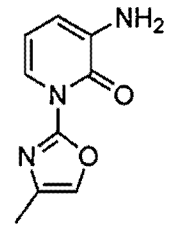
		6.99 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.28-5.26 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.18-3.17 (d, *J*=4Hz, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.23-2.13 (m, 4H), 1.80-1.63 (m, 6H)。
I-232		MS (ES): *m/z* 452.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.84%，HPLC純度：96.50%，對掌性HPLC純度：98.74%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.69 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.60-4.59 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.39-4.38 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.67 (bs, 4H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 2H)。
I-185	 **97f**	MS (ES): *m/z* 438.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.44%，HPLC純度：95.04%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.74 (s, 1H), 8.26-8.25 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 3H), 2.94-2.92 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 5H)。
I-240	 **97g**	MS (ES): *m/z* 472.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.57%，HPLC純度：96.29%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.07 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 3H), 7.79-7.77 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.65-7.64 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.51-6.49 (t,

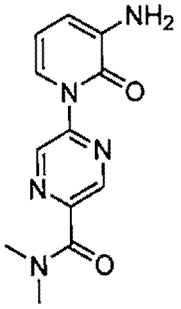
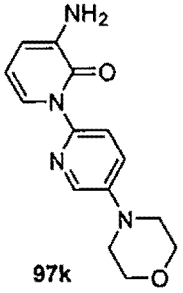
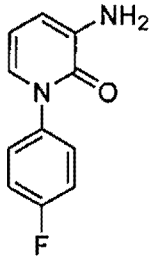
		J=8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.97-1.92 (m, 3H), 1.75-1.73 (m, 3H), 1.21.-1.15 (m, 4H)。
I-293		MS (ES): *m/z* 465.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.27 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.26-8.25 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.63-6.62 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.23 (bs, 2H), 0.79-0.78 (m, 2H), 0.50 (bs, 2H)。
I-282		MS (ES): *m/z* 426.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.64%，HPLC純度：98.33%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.79 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.45-4.44 (t, *J*=4Hz, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.65-3.64 (t, *J*=4Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.16-2.15 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 4H)。
I-328		MS (ES): *m/z* 434.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.13%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.07 (s, 1H), 8.45-8.44 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.585-7.580 (d, *J*=2Hz, 1H), 6.499-6.494 (d, *J*=2Hz, 1H), 6.44-6.43 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.35-2.33 (m,

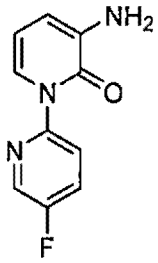
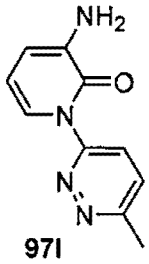
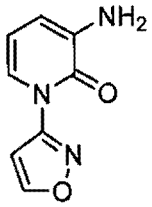
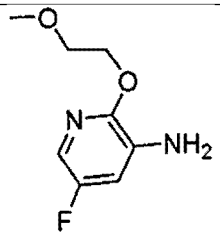
		2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H)。
I-251		MS (ES): *m/z* 448.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.129-8.124 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.832 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.768-6.763 (d, *J*=2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H)。
I-242	 **97h**	MS (ES): *m/z* 437.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.13%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.36 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.43-8.42 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.74-7.73 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.69-6.67 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.91-1.88 (m, 3H), 1.73-1.72 (m, 3H)。
I-204		MS (ES): *m/z* 424.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.63%，HPLC純度：98.19%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.33-7.31 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.37-6.35 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.91-3.90 (d, *J*=4Hz, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H),

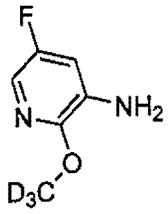
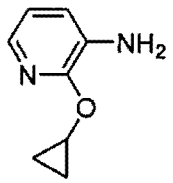
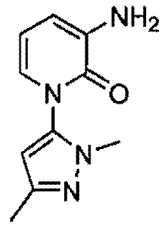
		2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.33-2.29 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 2H)。
I-205		MS (ES): *m/z* 424.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.77%，HPLC純度：95.05%，對掌性HPLC純度：99.53%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.33-7.31 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.37-6.35 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.91-3.90 (d, *J*=4Hz, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.33-2.29 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 2H)。
I-345	 **96nnn**	MS (ES): *m/z* 466.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.62%，HPLC純度：99.44%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.26-8.25 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.45-7.43 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s,1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.33-2.31 (m, 2H), 2.16-1.92 (m, 2H), 1.92-1.67(m, 6H), 1.56 (bs, 1H), 1.34-1.23 (m, 4H)。
I-303		MS (ES): *m/z* 445.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.41%，HPLC純度：96.77%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.56-8.53 (d, *J*=10Hz, 2H), 8.41-8.39 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.85 (s,

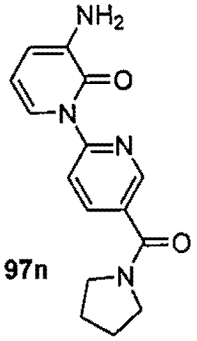
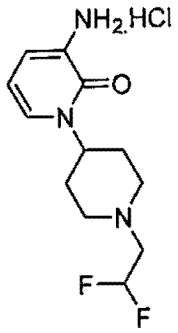
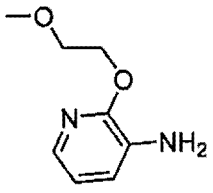
		1H), 7.43-7.43 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 6.43-6.40 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.40-2.34 (m, 6H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 1H)。
I-176		MS (ES): *m/z* 371.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.40%，HPLC純度：99.18%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99-7.96 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 4H)。
I-278		MS (ES): *m/z* 412.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.74%，HPLC純度：96.88%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.56-8.53 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.78-7.75 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.36 (bs, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.75-4.69 (s, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.15-3.14 (d, *J*=5.2Hz, 3H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 4H), 0.94-0.87 (m, 2H)。
I-224		MS (ES): *m/z* 404.55 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.92%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84-8.82 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46-8.41 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.24-5.23 (t, *J*=4Hz, 1H), 4.58-4.56 (m, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.07-2.05 (t, *J*=8Hz, 2H), 1.61-1.59 (d, *J*=4Hz, 6H), 1.83-1.75 (m, 2H)。

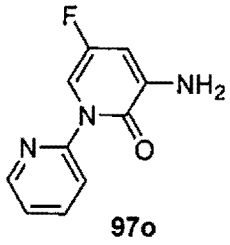
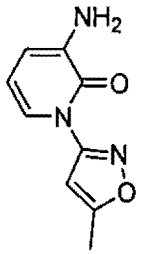
I-151		MS(ES)：*m/z* 404.39 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.07%，^1H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 9.18 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, *J* =6.8Hz, 1H) , 8.14 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4Hz 1H), 7.90-7.88 (d, *J*=8.4Hz, 1H) , 7.80 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-2.19 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 1.64 (s, 4H)。
I-269		MS(ES)：*m/z* 412.47 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：100%,^1H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=6.4Hz,1H), 8.18 (s, 1H) , 7.98-7.96 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.36-7.35 (d, *J*=5.6Hz,1H), 6.30-6.26 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.20-4.18 (t, 2H), 3.67-3.65 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.34-2.32 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H),1.76-1.72 (m, 2H)。
I-386		MS (ES): *m/z* 435.51 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.79%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.09 (s, 1H), 8.37-8.36 (s, *J*=6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=1.2Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.45-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.33-2.31 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H)。

I-122		MS (ES): *m/z* 503.54 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.24 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.43-8.42 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 7.70-7.69 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.56-6.53 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.24 (bs, 2H)。
I-163		MS (ES): *m/z* 515.58 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.41%，HPLC純度：98.46%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01-7.99 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.68-7.65 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 6.43-6.39 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.34 (s, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H)。
I-246		MS (ES): *m/z* 448.25 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.51%，HPLC純度：99.54%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.59-7.57 (t, *J*=8Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 6.40-6.38 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H)。

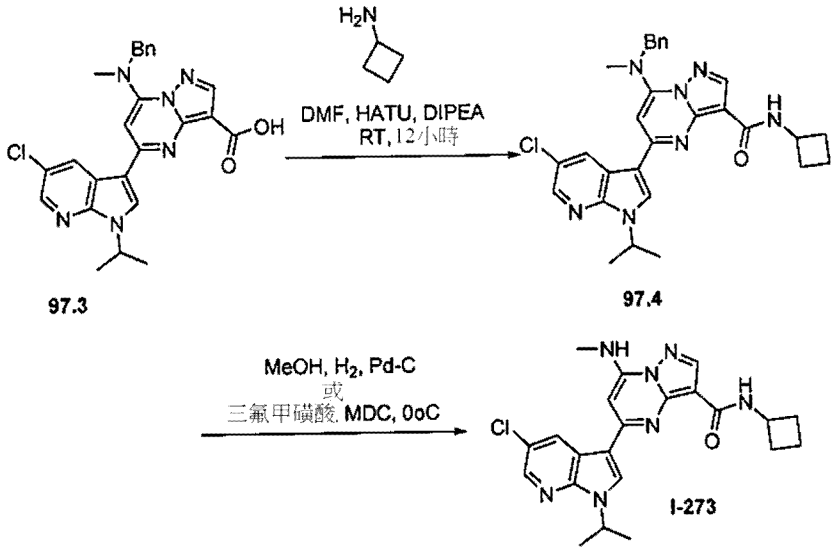
I-238		MS (ES): *m/z* 449.47 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.73%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05-7.92 (m, 4H), 7.58-7.56 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.46-6.44 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.35-2.31 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H)。
I-141		MS (ES): *m/z* 446.49 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：98.93%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.50-4.48 (bs, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.33 (bs, 2H), 1.96-1.92 (t, *J*= 8.4Hz, 2H), 1.7 (bs, 2H)。
I-158		MS(ES)：*m/z* 421.43 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.67%，HPLC純度：98.82%，^1H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 9.15-9.14 (m, 2H), 8.40-8.39 (d, *J* =7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.66-7.65 (d, *J*=6.8Hz 1H), 7.22-7.21 (s, 1H) , 6.51-6.48 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.95-1.90 (m, 3H), 1.76-1.68 (m, 3H)。
I-290		MS (ES): *m/z* 430.38 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.51%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (bs, 1H), 8.44-8.42 (d,

		J=8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87-7.86 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.53-4.52 (t, *J*=4Hz, 2H), 4.48-4.52 (m, 1H), 3.75-3.74 (t, *J*=4Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.24-2.22 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 2H)。
I-288		MS (ES): *m/z* 389.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.07 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.23 (bs, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。
I-216		MS (ES): *m/z* 394.28 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.38%，HPLC純度：95.05%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.76 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.75-1.65 (m, 5H), 1.23 (s, 1H), 0.78-0.73 (m, 4H)。
I-342		MS (ES): *m/z* 448.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.53%，HPLC純度：98.55%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.52-8.42 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.29-7.28 (d, *J*=6.16Hz, 1H), 6.43-6.40 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.54-4.45 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, 3H), 2.36-2.34 (d, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.56 (bs, 1H)。

I-121		MS(ES): *m/z* 528.4 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.30%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05(s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.00- 7.96 (m, 3H), 7.68-7.66 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.49-6.463 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 4H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 6H), 1.78-1.73 (m, 2H)。
I-192		MS (ES): *m/z* 501.53 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.27-8.26 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.22-6.17 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.47-4.45 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.08-3.05 (d, *J*=12Hz, 2H), 2.90-2.77 (m, 5H), 2.39-2.33 (m, 4H), 2.08 (s, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.78-1.74 (m, 4H)。
I-219		MS (ES): *m/z* 412.46 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.77%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.93-7.92 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.52-4.51 (t, *J*=4Hz, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.71-3.70 (t, *J*=4Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.22-2.20 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 4H)。

I-193	 97o	MS (ES): *m/z* 449.30 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.99%，HPLC純度：99.30%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.25 (s, 1H), 8.66-8.65 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09-8.08 (t, *J*=4Hz, 2H), 7.94-7.92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.57-7.56 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.34-2.32 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 2H)。
I-160		MS(ES)：*m/z* 435.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.77%，^1H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 9.11 (s, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=7.2Hz, 1H) , 8.20 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.63-7.61(d, *J*=6.4Hz 1H), 6.90 (s, 1H) , 6.49-6.45 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.34-2.32 (d, *J*=7.6Hz, 3H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.24 (bs, 2H)。

【1523】 合成：**5-(5-氯-1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-環丁基-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-273).**

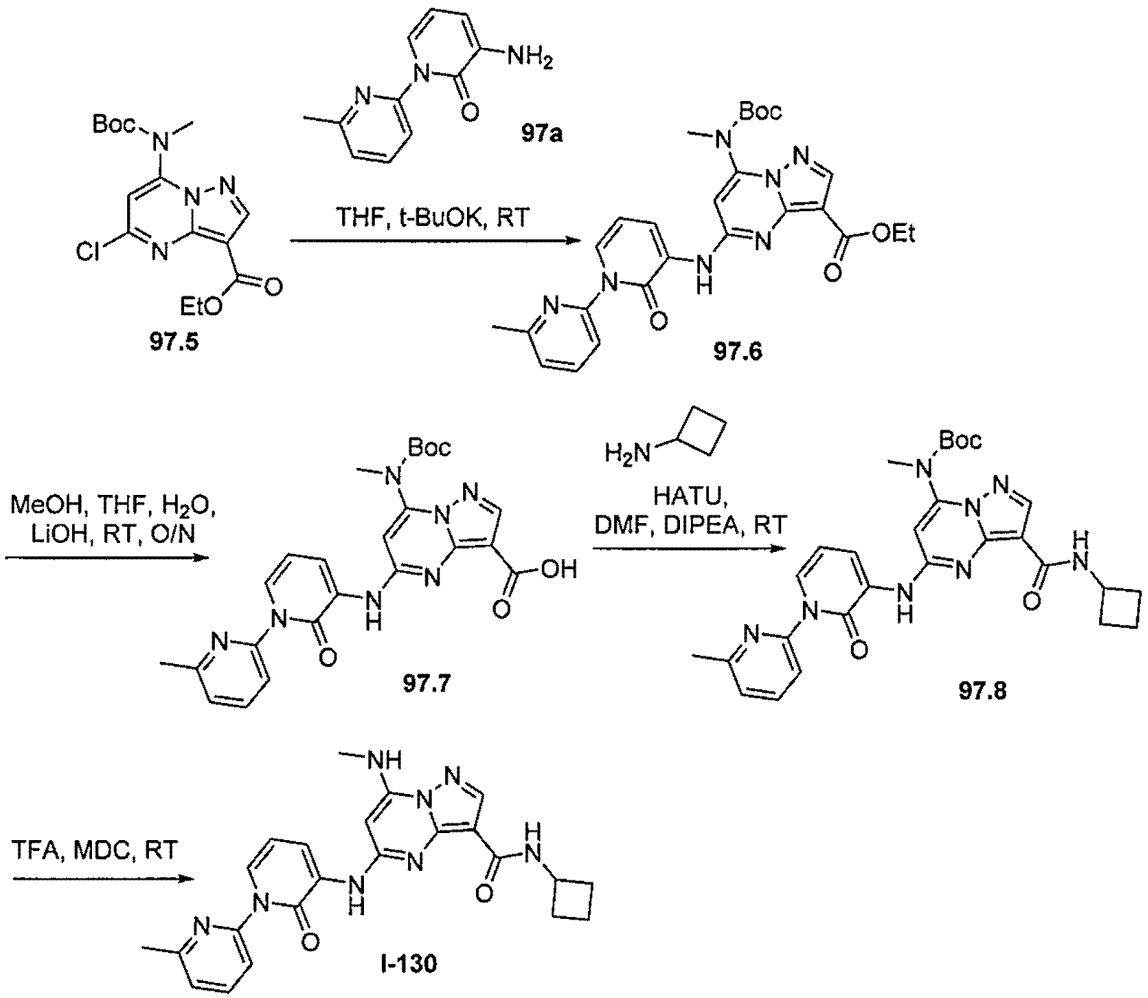


【1524】 合成化合物**97.3.** 化合物係根據實例**103 (I-272)**合成，得到**97.3**。

【1525】 合成化合物**97.4.** 化合物係使用A之通用程序合成，得到**97.4** (0.075g，67.46%)。MS (ES): *m/z* 529.26 $[M+H]^+$。

【1526】 合成化合物**I-273**：將**97.4** (0.075g，0.142mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(1mL)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-273** (0.035g，56.27%)，MS (ES): *m/z* 438.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.04%，HPLC純度：96.36%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.786-8.781 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 3.12-3.11 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.36-2.34 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.60-1.58 (d, *J*=8Hz, 6H)。

【1527】 合成**N-環丁基-5-((6'-甲基-2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-130).**



【1528】 合成化合物**97.5.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**97.5.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【1529】 合成化合物**97.6.** 在室溫下，向**97.5** (0.30g，0.84mmol，1.0eq)及**97a** (0.11g，0.92mmol，1.1eq)於四氫呋喃(3mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(1.7mL，1.78mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化，得到純**97.6** (0.31g，70.56%)。MS (ES): *m/z* 520.56 $[M+H]^+$。

【1530】 合成化合物**97.7.** 向**97.6** (0.31g，0.59mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(5mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.24g，

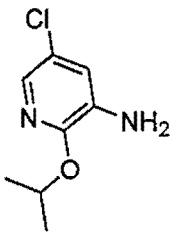
5.90mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在50℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至pH~6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**97.7** (0.24g，81.84%)。MS(ES): *m/z* 492.51 $[M+H]^+$。

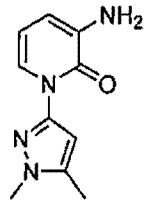
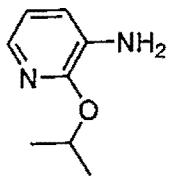
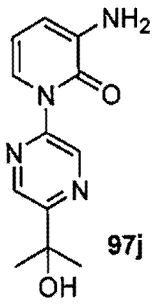
【1531】 合成化合物**97.8.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**97.8** (產率：30.08%)。MS (ES): *m/z* 545.62 $[M+H]^+$。

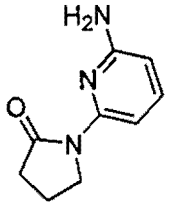
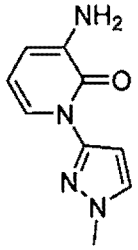
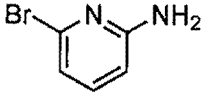
【1532】 合成化合物**I-130.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-130.** (產率：41.35%)。MS (ES): *m/z* 445.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.78%，HPLC純度：98.35%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.01 (s, 1H), 8.38-8.36 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.41-7.39 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.44-6.41 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.54-2.50 (m, 3H), 2.35-2.33 (d, *J*=8.4Hz, 3H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.77-1.68 (m,1H)。

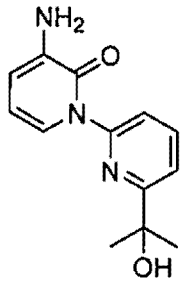
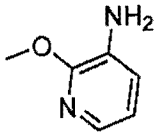
【1533】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表32**中。**表32**中之化合物係藉由與關於製備**I-130**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**97a**經如**表32**中所指示之試劑替代。

【1534】 **表32**

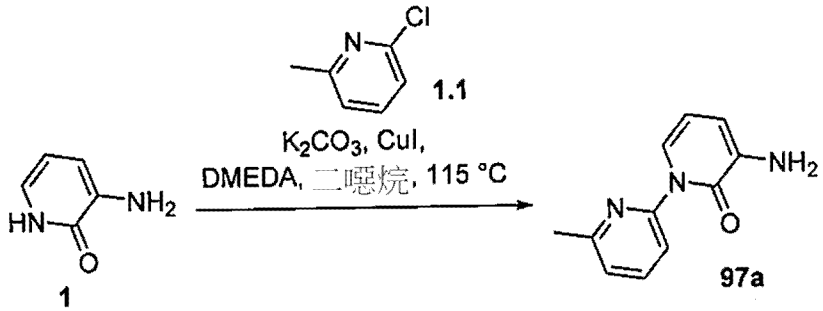
化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-149		MS (ES): *m/z* 430.91 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.70%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77 (s, 1H), 8.37-8.37 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.93-7.93 (d, *J*=2Hz,

		1H), 7.81-7.79 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.21-2.20 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H), 1.65-1.63 (m, 2H), 1.35-1.33 (d, *J*=6Hz, 6H)。
I-136	 **97i**	MS (ES): *m/z* 448.50[M+H]$^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.89%，^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.40-6.37 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.17-3.16 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.01-1.99 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.23 (s, 2H)。
I-145		MS (ES): *m/z* 396.47 [M+H]$^+$，LCMS純度：95.31%，HPLC純度：96.51%，^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHZ): 8.69 (s, 1H), 8.28-8.28 (d, *J*=1.6Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=8.4Hz 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.39-5.33 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 2.94-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-2.21 (d, *J*=4Hz, 2H),1.74-1.63 (m, 4H), 1.37-1.32 (m, 6H)。
I-95	 **97j**	MS (ES): *m/z* 490.53 [M+H]$^+$，LCMS純度：98.86%，HPLC純度：98.42%，^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHZ): 9.10-9.08 (d, *J*=8Hz, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.66-7.64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.34 (s,

		2H), 1.94 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.55 (s, 6H)。
I-94		MS (ES): *m/z* 421.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.19%，HPLC純度：99.43%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.86 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.08-8.07 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.80-7.78 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.13-4.12 (t, *J*=4Hz, 2H), 2.98-2.97 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.34-2.30 (m, 2H) 2.09 (s, 2H), 2.00-1.98 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H)。
I-139	 97m	MS (ES): *m/z* 434.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.89%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.85-7.84 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.70-7.70 (d, *J*=1.2Hz, 1H), 6.76-6.76 (d, *J*=2Hz, 1H), 6.43-6.39 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.19-3.17 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.34-2.31 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H)。
I-105		在移除BOC之前，先使對應於97.8之中間物與噁唑啶-2-酮、DMEDA、K_2CO_3及CuI在110℃下於二噁烷中反應：MS (ES): *m/z* 423.29 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.98%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.97 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.83-7.81 (t, *J*=8Hz, 1H),

		7.72-7.70 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.41-7.40(d, *J*=4Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 3H), 4.30-4.28 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.96-2.95 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.33-2.29 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H)。
I-156		MS(ES)：*m/z* 489.55 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.51 (s, 1H), 7.89-7.87 (t, *J*=7.6Hz, 2H),7.78-7.75 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 6.44-6.40 (t, *J*=14.4Hz,1H), 4.42-4.38 (t, *J*=16.4Hz,1H) , 2.99 (s, 3H), 2.21(m, 3H), 2.047-2.00 (m, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.44 (s, 6H)。
I-4		MS (ES): *m/z* 368.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：95%，HPLC純度：95.98%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.33-8.32 (m, 1H), 8.13 (s,1H), 7.99-7.91 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 4H)。

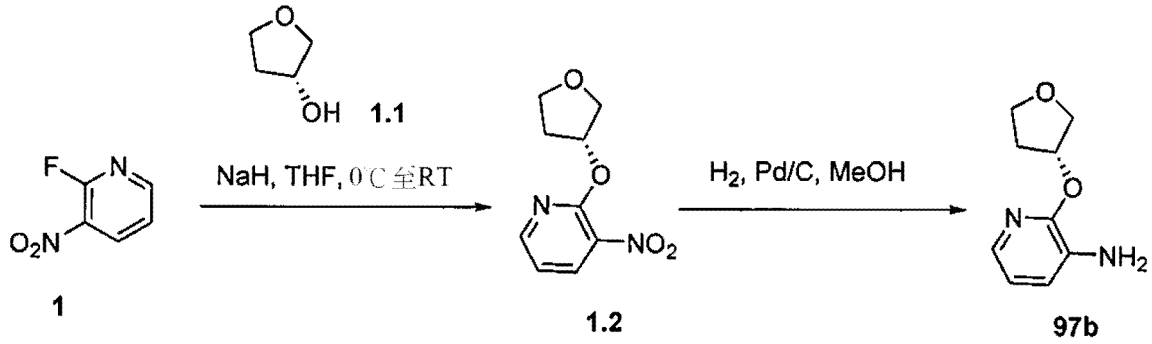
【1535】 合成中間物**97a.**



【1536】 合成化合物**97a.** 向**1.** (2g，18.16mmol，1.0eq)於1, 4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加**1.1** (2.5g，19.97mmol，1.1eq)。在氬氣氛圍

下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(5.0g，36.32mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.97g，5.44mmol，0.3eq)及碘化銅(0.51g，2.72mmol，0.15eq)。在115℃下加熱反應混合物48小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**97a** (產率：41.04%)。MS (ES): *m/z* 201.23 $[M+H]^+$。

【1537】 合成中間物**97b.**

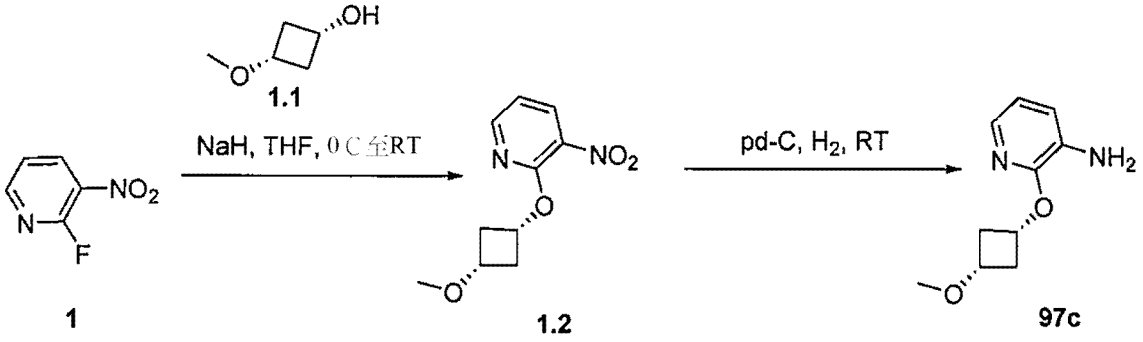


【1538】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (1g，7.04mmol，1eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.570mL，14.08mmol，1.1eq)，隨後添加**1.1** (0.930g，10.56mmol，1.5eq)。在0℃下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在15%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.750g，50.70%)，MS(ES): *m/z* 211.19 $[M+H]^+$。

【1539】 合成化合物**97b.** 向**1.2** (0.750g，3.57mmol，1.0eq)於甲醇(10ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.250g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到純**97b** (0.600g，93.31%)。MS (ES): *m/z* 181.21

$[M+H]^+$。

【1540】 合成中間物**97c.**

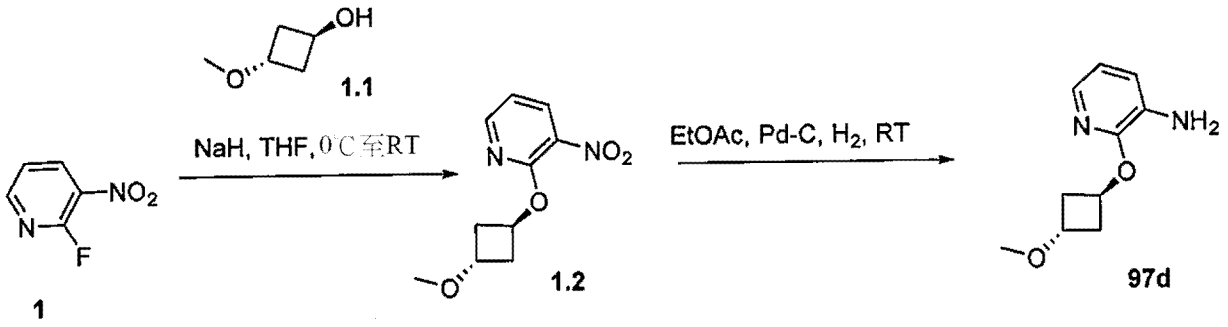


【1541】 合成化合物**1.1.** 化合物係根據實例**103 (I-111)**合成，得到**1.1**。

【1542】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (1g，7.04mmol，1eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.563g，14.08mmol，2eq)，隨後添加**1.1** (0.790g，7.74mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在9%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.800g，50.70%)，MS(ES): *m/z* 225.22 $[M+H]^+$。

【1543】 合成化合物**97c.** 向**1.2** (0800g，3.57mmol，1.0eq)於甲醇(10ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.250g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在0.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**97c** (0.500g，72.15%)。MS (ES): *m/z* 195.23 $[M+H]^+$。

【1544】 合成中間物**97d.**

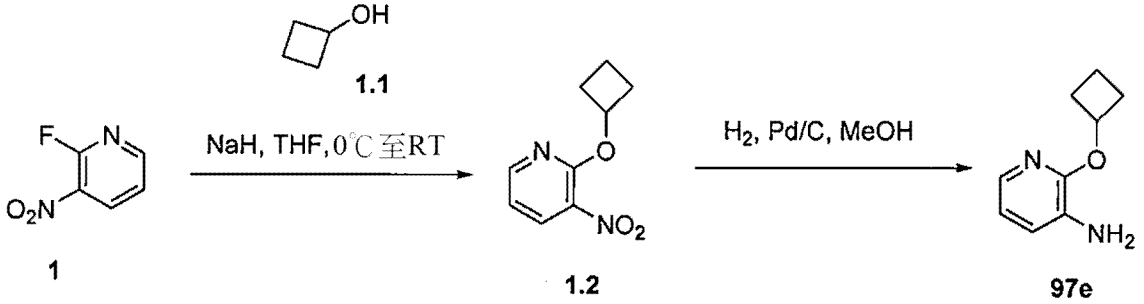


【1545】 合成化合物**1.1.** 化合物係根據**實例103 (I-111)**合成，得到**1.1**。

【1546】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (0.711g，6.97mmol，1.1eq)於四氫呋喃(7mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.278g，6.97mmol，1.1eq)，隨後添加**1** (0.900g，6.33 mmol，1eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在6%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.800g，56.33%)，MS(ES): *m/z* 225.22 $[M+H]^+$。

【1547】 合成化合物**97d.** 向**1.2** (0.800g，3.57mmol，1.0eq)於乙酸乙酯(6ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.100g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2-3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**97d** (0.500g，72.15%)。MS (ES): *m/z* 195.23 $[M+H]^+$。

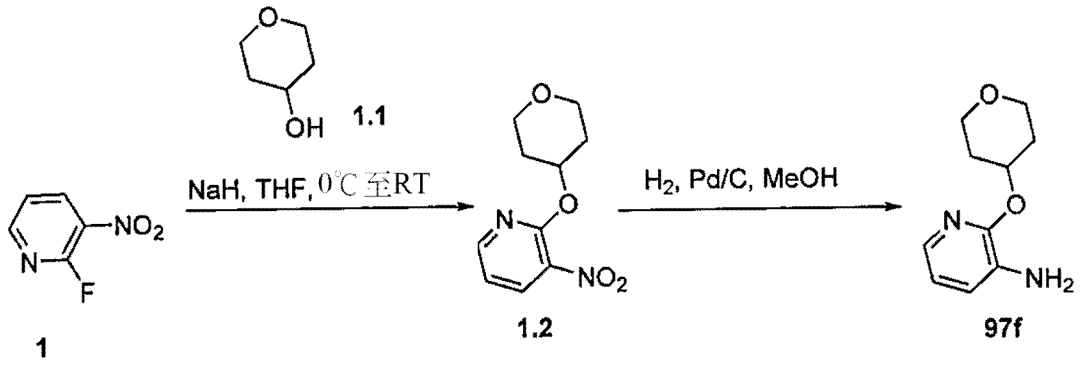
【1548】 合成中間物**97e.**



【1549】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (1g，7.04mmol，1eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.310g，7.74mmol，1.1eq)，隨後添加**1.1** (0.660g，9.15mmol，1.3eq)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在8%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.900g，65.85%)，MS(ES): *m/z* 195.19 $[M+H]^+$。

【1550】 合成化合物**97e.** 向**1.2** (0.900g，4.63mmol，1.0eq)於甲醇(10ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.250g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用戊烷濕磨進一步純化，得到純**97e** (0.600g，78.84%)。MS (ES): *m/z* 165.21 $[M+H]^+$。

【1551】 合成中間物**97f.**

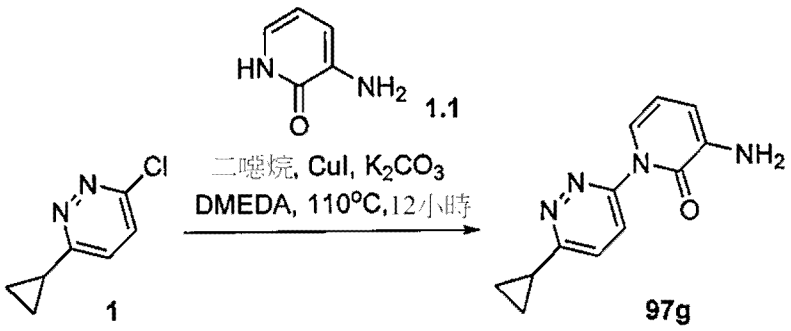


【1552】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (1g，7.04mmol，1eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.570mL，14.08mmol，2eq)，隨後添加**1.1** (0.934g，9.15mmol，1.3eq)。在0℃下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在15%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (1g，

63.37%)，MS(ES): *m/z* 224.22 $[M+H]^+$。

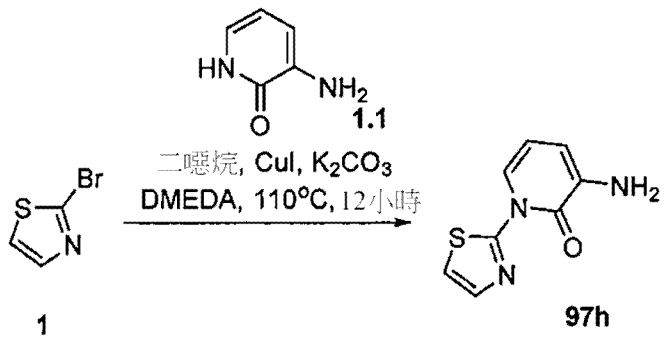
【1553】 合成化合物**97f.** 向**1.2** (1g，4.46mmol，1.0eq)於甲醇(10ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.250g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到純**97f** (0.800g，92.35%)。MS (ES): *m/z* 195.23 $[M+H]^+$。

【1554】 合成中間物**97g.**



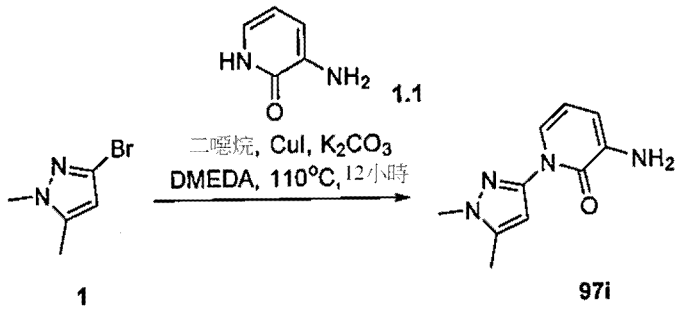
【1555】 合成化合物**97g.** 向**1.** (0.700 g，4.53mmol，1.0eq)及**1.1** (0.648g，5.89mmol，1.3eq)於1,4-二噁烷(7mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.25g，9.06mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.172g，0.906mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.159g，1.81mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱12小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在4.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**97g** (0.140g，13.55%)。MS(ES): *m/z* 229.26 $[M+H]^+$。

【1556】 合成中間物**97h.**



【1557】 合成化合物**97h.** 向**1.** (1 g，6.10mmol，1.0eq)及**1.1** (0.805g，7.32mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.68g，12.20mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.348g，1.83mmol，0.3eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.161g，1.83mmol，0.3eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱12小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.3%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**97h** (0.900g，76.40%)。MS(ES): *m/z* 194.22 $[M+H]^+$。

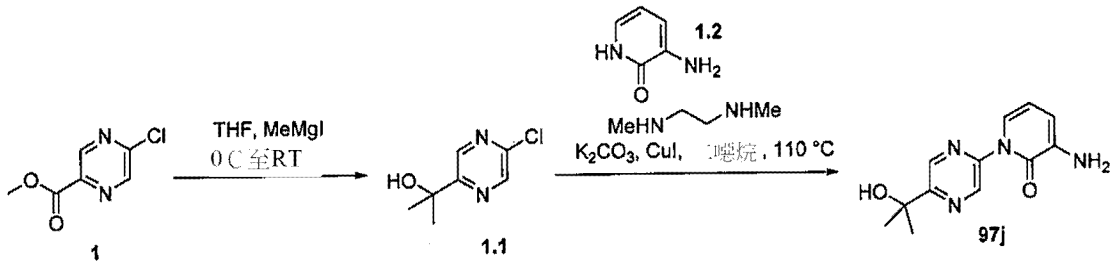
【1558】 合成中間物**97i.**



【1559】 合成化合物**97i.** 向**1.** (1.5g，8.57mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加**1.1** (1.0g，9.42mmol，1.1eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(2.3g，17.14mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.45g，2.57mmol，0.3eq)及碘化銅(0.24g，1.28mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，

將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.2** (0.90g，產率：51.42%)。MS (ES): *m/z* 205.23 $[M+H]^+$。

【1560】 合成中間物**97j.**

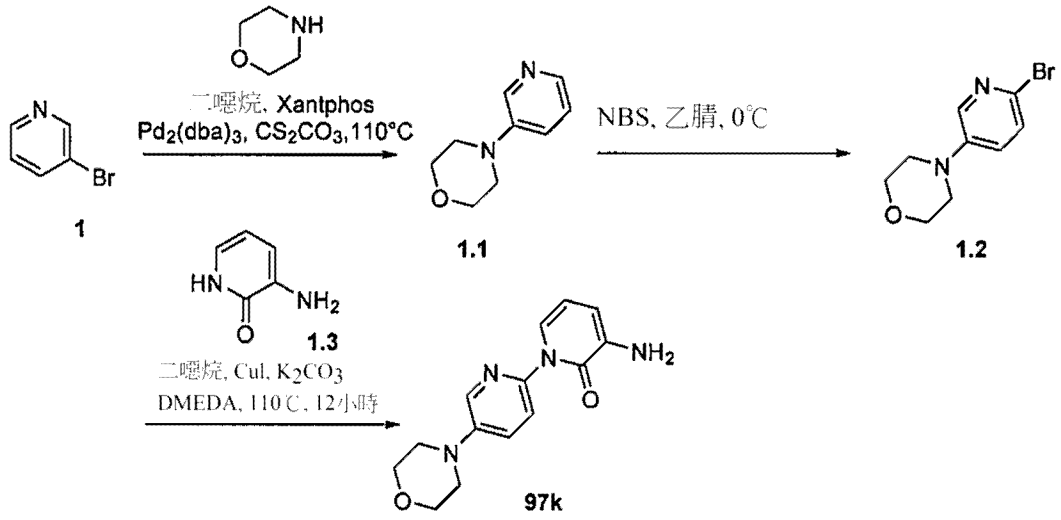


【1561】 合成化合物**1.1.** 在氮氣下，在0℃下向**1.** (2.0g，11.59mmol，1.0eq)於四氫呋喃(30mL)中之冷溶液中添加碘化甲基鎂(2.88g，17.39mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應15分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N鹽酸中且用乙酸乙酯萃取。用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌有機層。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (1.4g，69.98%)。MS (ES): *m/z* 173.61 $[M+H]^+$。

【1562】 合成化合物**97j.** 向**1.1** (1.4 g，8.11mmol，1.0eq)及**1.2** (0.803g，7.30mmol，0.9eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.24g，16.22mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.308g，1.62mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.286g，3.24mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在19%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純

97j (0.600g，30.04%)。MS(ES): *m/z* 247.27 $[M+H]^+$。

【1563】 合成中間物**97k.**



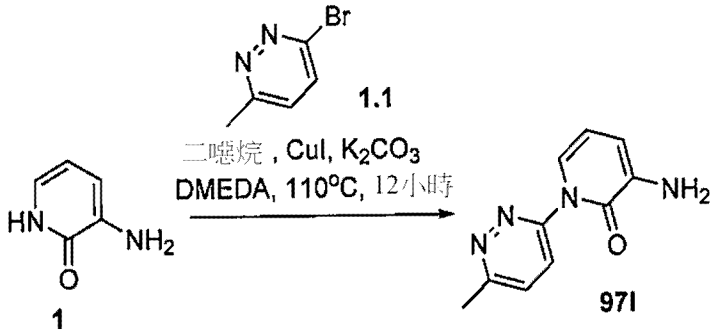
【1564】 合成化合物**1.1.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.1.** (產率：96.22%)。MS (ES): *m/z* 165.21 $[M+H]^+$。

【1565】 合成化合物**1.2.** 在0℃下，向**1.1** (1g，6.09mmol，1.0eq)於乙腈(30mL)中之溶液中逐滴添加N-溴代琥珀醯亞胺(1.3g，7.30mmol，1.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由15%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**1.2.** (0.41g，產率：27.83%)。MS (ES): *m/z* 244.10 $[M+H]^+$。

【1566】 合成化合物**97k.** 向**1.2** (0.41g，1.69mmol，1.0eq)於1, 4-二噁烷(5mL)中之溶液中添加**1.3** (0.20g，1.85mmol，1.1eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(0.23g，5.08mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.07g，0.67mmol，0.4eq)及碘化銅(0.06g，0.33mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽

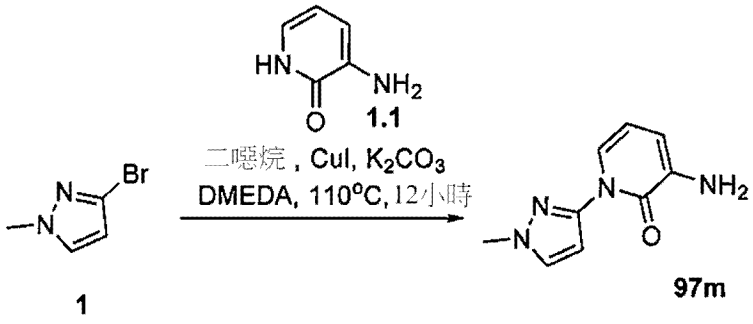
水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**97k** (0.15g，產率：32.50%)。MS (ES): *m/z* 273.31 $[M+H]^+$。

【1567】 合成中間物**97l.**



【1568】 合成化合物**97l.** 向**1.** (1g，9.08mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加**1.1** (1.7g，9.98mmol，1.1eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(2.5g，18.16mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.48g，2.72mmol，0.3eq)及碘化銅(0.24g，1.28mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**97l** (0.35g，產率：19.06%)。MS (ES): *m/z* 203.22 $[M+H]^+$。

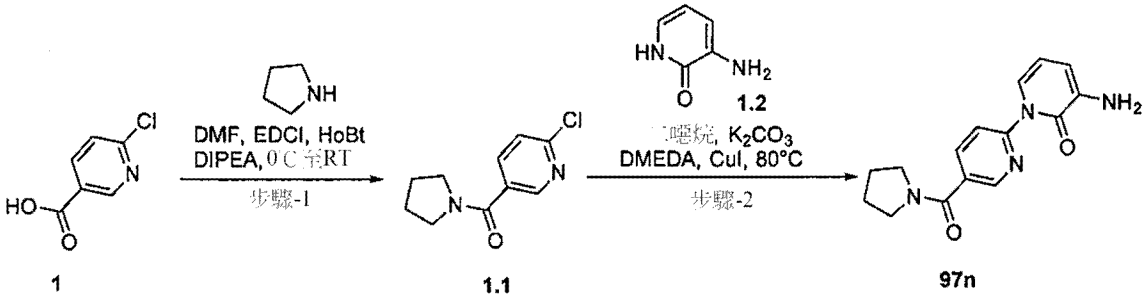
【1569】 合成中間物**97m.**



【1570】 合成化合物**97m.** 向**1.** (2g，12.42mmol，1.0eq)於1, 4-二

噁烷(10mL)中之溶液中添加**1.1** (2.5g，13.66mmol，1.1eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(3.4g，24.84mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.66g，3.72mmol，0.3eq)及碘化銅(0.35g，1.86mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**97m** (0.80g，產率：33.86%)。MS (ES): *m/z* 191.21 $[M+H]^+$。

【1571】 合成中間物**97n.**

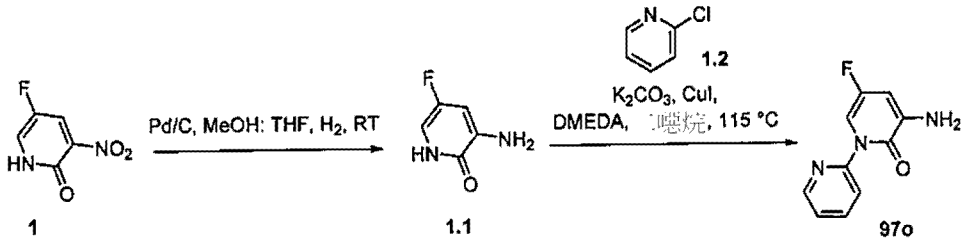


【1572】 合成化合物**1.1.** 在0℃下，向**1** (4.0g，25.47mmol，1.0eq)及嗎啉(3.32g，38.21mmol，1.5eq)於N,N-二甲基甲醯胺(40mL)中之冷溶液中添加N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(7.32g，38.21mmol，1.5eq)、1-羥基苯并三唑水合物(4.12g，30.56mmol，1.2eq)，隨後添加N,N-二異丙基乙胺(9.87g，76.41mmol，3.0eq)並在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (2.5, 46.74%)。MS(ES): *m/z* 211.06 $[M+H]^+$。

【1573】 合成化合物**97n.** 向**1.1** (1.0g，4.76mmol，1.2 eq)及3-胺基吡啶-2(1*H*)-酮(0.44g，3.96mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷中之溶液中添加

碳酸鉀(1.36g，9.9mmol，2.5 q)且反應混合物用氬氣脫氣10分鐘。添加N,N'-二甲基乙二胺(0.14g，1.58mmol，0.4eq)，隨後添加碘化銅(I)(015g，0.79mmol，0.2 q)。並將反應混合物加熱至120℃，保持4小時，反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗品。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在50%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**97n** (0.5g，36.96%)。MS(ES): *m/z* 285.13 $[M+H]^+$。

【1574】 合成中間物**97o.**



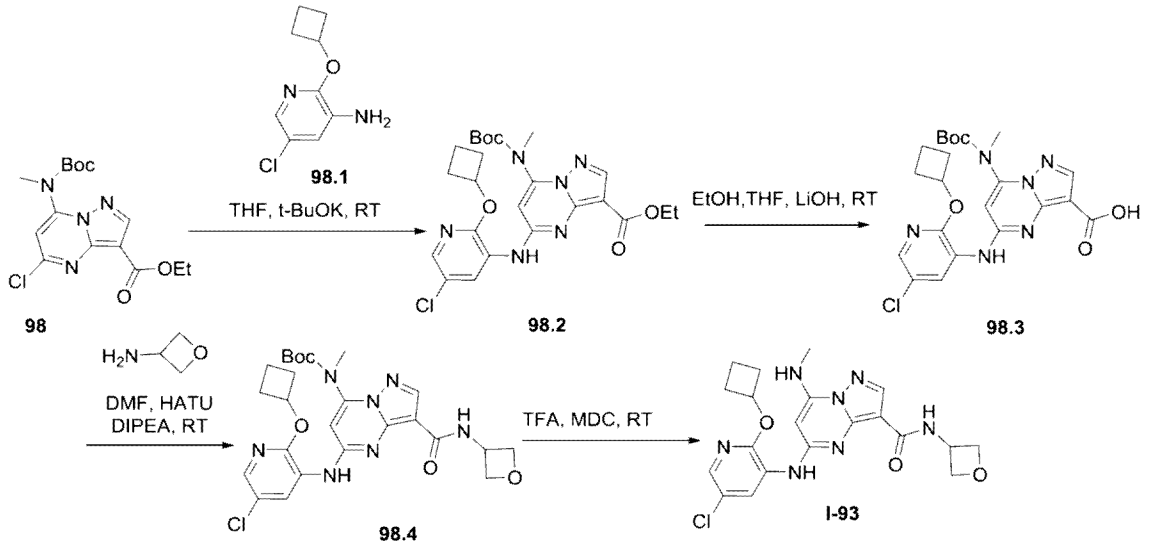
【1575】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (2.0g，12.65mmol，1.0eq)於甲醇(20ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.400g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2-3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**1.1** (1.32g，81.45%)。MS (ES): *m/z* 129.11 $[M+H]^+$。

【1576】 合成化合物**97o.** 向**1.1** (0.500 g，3.90mmol，1.0eq)及**1.2** (0.487g，4.29mmol，1.1eq)於1,4-二噁烷(5mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.076g，7.80mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.148g，0.780mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.137g，1.56mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在115℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉

由管柱層析法進一步純化且化合物在0.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**97o** (0.380g，47.45%)。MS(ES): *m/z* 206.19 $[M+H]^+$。

【1577】 實例**98**：合成R^3係**N-(**氧雜環丁烷**-3-**基**)**甲醯胺，R^6係氫且R^7係甲胺之化合物**.**

【1578】 合成**5-((5-**氯**-2-**環丁氧基吡啶**-3-**基**)**胺基**)-7-(**甲基胺基**)-N-(**氧雜環丁烷**-3-**基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-93).**



【1579】 合成化合物**98.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**98.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【1580】 合成化合物**98.1.** 化合物係根據中間物部分中之中間物**98a**合成。

【1581】 合成化合物**98.2.** 在0℃下，向**98** (0.300g，0.847mmol，1.0eq)及**98.1** (0.168g，0.847mmol，1eq)於四氫呋喃(3mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(1.7mL，1.69mmol，2eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在14%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**98.2.** (0.260g，59.48%)。MS (ES): *m/z* 517.98 $[M+H]^+$。

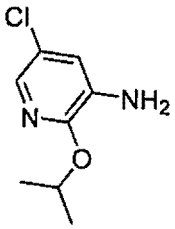
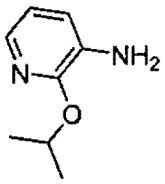
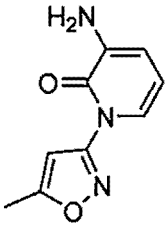
【1582】 合成化合物**98.3.** 向**98.2** (0.260g，0.502mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(6mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.210g，5.02 mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.3%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**98.3** (0.180g，73.20%)。MS(ES): *m/z* 489.93 $[M+H]^+$。

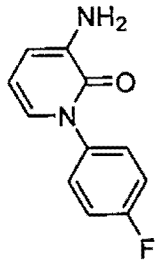
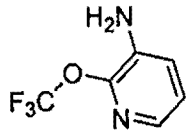
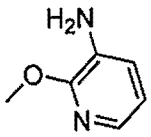
【1583】 合成化合物**98.4.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**98.4.** (0.090g，44.94%)。MS (ES): *m/z* 545.01 $[M+H]^+$。

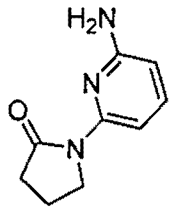
【1584】 合成化合物**I-93.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-93** (0.040g，54.47%)。MS (ES): *m/z* 444.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.05%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88-7.86 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.71-7.70 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 4.80-4.79 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.28-2.26 (t, *J*=8Hz, 2H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 1H), 1.23 (s, 3H)。

【1585】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表33**中。**表33**中之化合物係藉由與關於製備**I-93**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**98.1**經如**表33**中所指示之試劑替代。

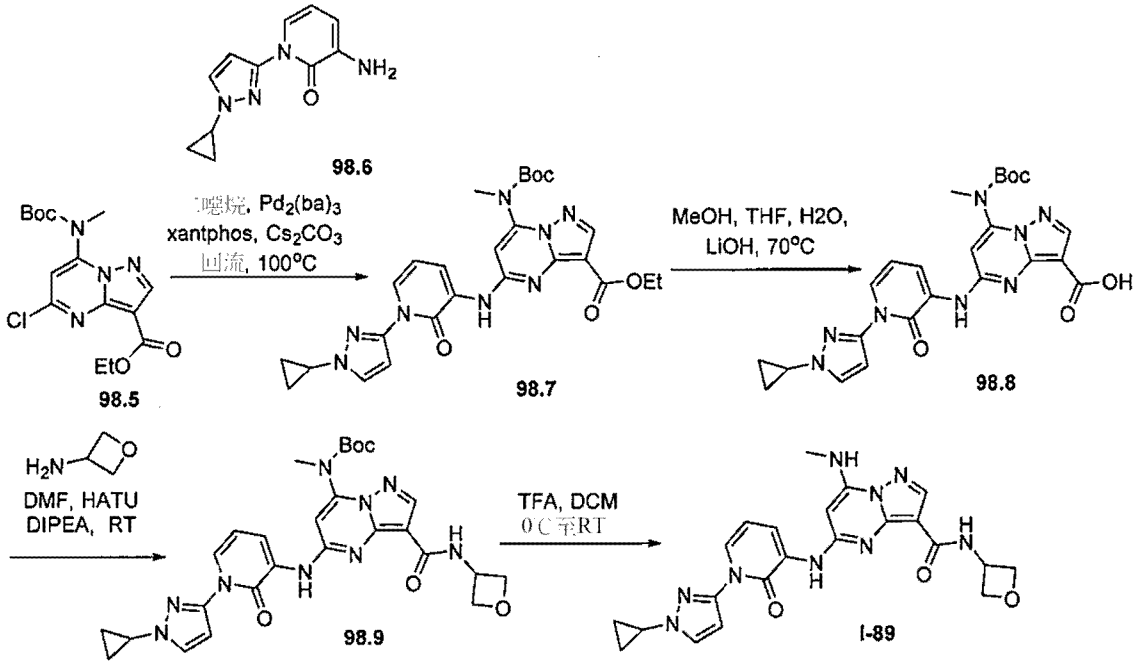
【1586】 表33

化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-87		MS (ES): *m/z* 432.88 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.83%，^{1}H NMR (MeOD,400MHZ): 9.62 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 5.05 (bs,1H), 4.68 (bs, 1H), 4.38 (bs, 2H), 3.65 (bs,1H), 3.55 (bs,1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.40 (s, 6H)。
I-86		MS (ES): *m/z* 398.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.59%，HPLC純度：96.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.37-9.35 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.41-5.38 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 4.81(s, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.40-1.39 (d, *J*=6.4Hz, 6H)。
I-104		MS (ES): *m/z* 437.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.15%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 11.80 (s, 1H), 9.14-9.10 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.55-7.53 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49-6.47 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.48 (s, 1H) 4.39 (s, 1H), 3.65-3.63 (d, *J*=8Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.67 (s, 3H)。

I-109		MS (ES): *m/z* 448.30 $[M-H]^+$，LCMS純度：99.74%，HPLC純度：98.59%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.27-9.25 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75-7.74 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.41-7.39 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.25-7.24 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.38-6.36 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.82-4.81 (t, *J*=4Hz, 1H), 4.41-4.39 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 2.89-2.88 (d, *J*=4Hz, 3H)。
I-92		MS (ES): *m/z* 424.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.82%，HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.56-9.54 (d, *J*=8Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.45-3.44 (d, *J*=4Hz, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H)。
I-83		MS (ES): *m/z* 370.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.68%，HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.44-9.42 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.75-7.74 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.80-4.77 (t, *J*=11.2Hz, 1H), 4.39-4.35 (t, *J*=8Hz,1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.44-2.9 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H)。

I-88		MS (ES): *m/z* 423.45 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：97.19%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02-8.00(d, *J*=8Hz,1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4Hz, 2H), 7.69-7.68 (d, *J*=5.6Hz 2H), 6.87 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 4H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.97-2.96 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.15-2.05(m, 2H)。

【1587】 合成**5-((1-(1-環丙基-1H-吡唑-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)-N-(氧雜環丁烷-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-89).**



【1588】 合成化合物**98.5.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**98.5** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【1589】 合成化合物**98.6.** 化合物係根據中間物部分中之中間物**98b**合成。

【1590】 合成化合物**98.7.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**98.7**

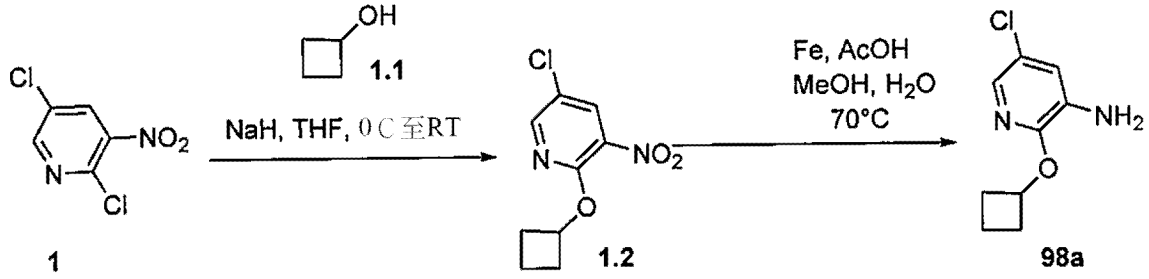
(0.270g，59.73%)。MS (ES): *m/z* 535.58 $[M+H]^+$。

【1591】 合成化合物**98.8.** 向**98.7** (0.270g，0.505mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(6mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.212g，5.05 mmol，10eq)。在70℃溫度下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**98.8** (0.200g，78.18%)。MS(ES): *m/z* 507.52 $[M+H]^+$。

【1592】 合成化合物**98.9.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**98.9.** (0.100g，45.10%)。MS (ES): *m/z* 562.60 $[M+H]^+$。

【1593】 合成化合物**I-89.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-89** (0.035g，42.59%)。MS (ES): *m/z* 462.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.34%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.27-9.25 (d, *J*=8Hz 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62-7.61 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.39-4.37 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.12 (s, 2H), 1.02 (s, 2H)。

【1594】 合成中間物**98a.**

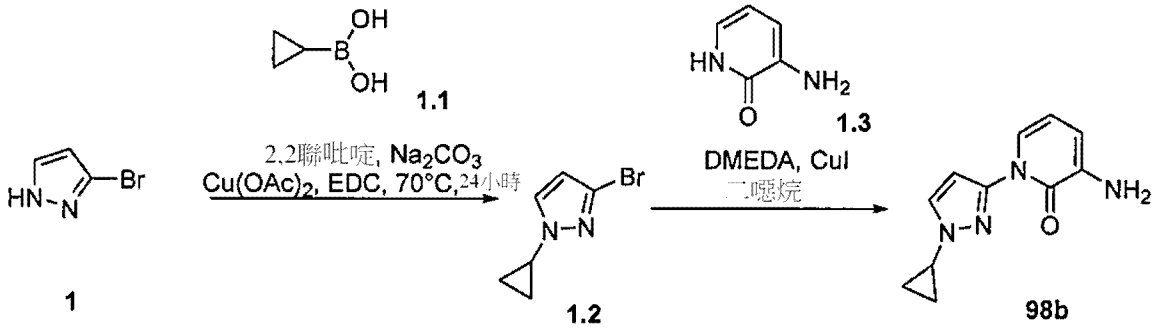


【1595】 合成化合物**1.2.** 向氫化鈉(0.250g，10.36mmol，1.0eq)於

四氫呋喃(20mL)中之經冷卻懸浮液中逐滴添加**1.1** (0.679g，9.42mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應30分鐘。將化合物**1** (2g，10.36mmol，1.1eq)逐滴添加於反應混合物中並在0℃下攪拌30分鐘。再在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至冰水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在8%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.600g，27.85%)，MS(ES): *m/z* 229.63 $[M+H]^+$。

【1596】 合成化合物**98a.** 向**1.2** (0.600g，2.64mmol，1.0eq)中添加甲醇:水之混合物(8mL，2:1)及乙酸(1.58g，26.4mmol，10eq)。在60℃下加熱反應混合物，接著逐份添加鐵粉(1.18g，21.14mmol，8eq)。在70℃下攪拌反應5小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並過濾。用飽和碳酸氫鈉中和濾液並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**98a** (0.400g，76.73%)。MS(ES): *m/z* 199.65 $[M+H]^+$。

【1597】 合成中間物**98b.**



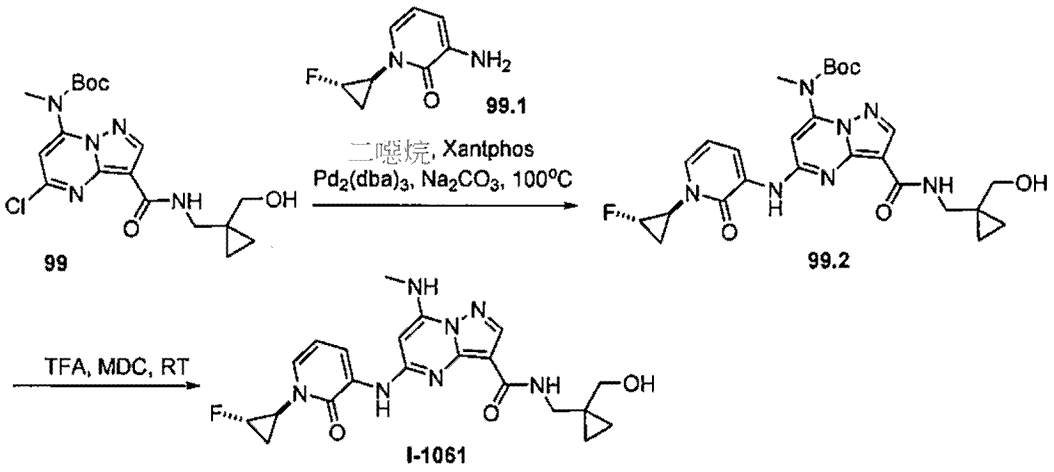
【1598】 合成化合物**1.2.** 向**1** (3g，20.41mmol，1eq)及**1.1** (2.10g，24.49mmol，1.2eq)於1,2-二氯乙烷(20mL)中之溶液中添加碳酸

鈉(2.57g，24.49mmol，1.2eq)、乙酸銅(2.58g，14.28mmol，0.7eq)及2,2聯吡啶(2.22g，14.28mmol，0.7eq)。用氧氣使反應混合物脫氣，隨後在70℃下加熱24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (2g，52.39%)。MS(ES): *m/z* 188.04 $[M+H]^+$。

【1599】合成化合物**98b.** 向**1.2** (2g，10.69mmol，1eq)及**1.3** (1.06g，9.62mmol，0.9eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.95g，21.38mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.304g，1.60mmol，0.15eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.281g，3.20mmol，0.3eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在0.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**98b** (1g，43.25%)。MS(ES): *m/z* 217.24 $[M+H]^+$。

【1600】**實例99：合成R^3係N-(((1-(羥基甲基)環丙基)甲基)甲醯胺，R^6係氫且R^7係甲胺之化合物.**

【1601】**合成5-((1-(2-氟環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-((1-(羥基甲基)環丙基)甲基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1061).**



【1602】 合成化合物**99.** 化合物係根據**I-541**合成，得到**99.** (產率：45.44%). MS(ES): *m/z* 410.87 $[M+H]^+$。

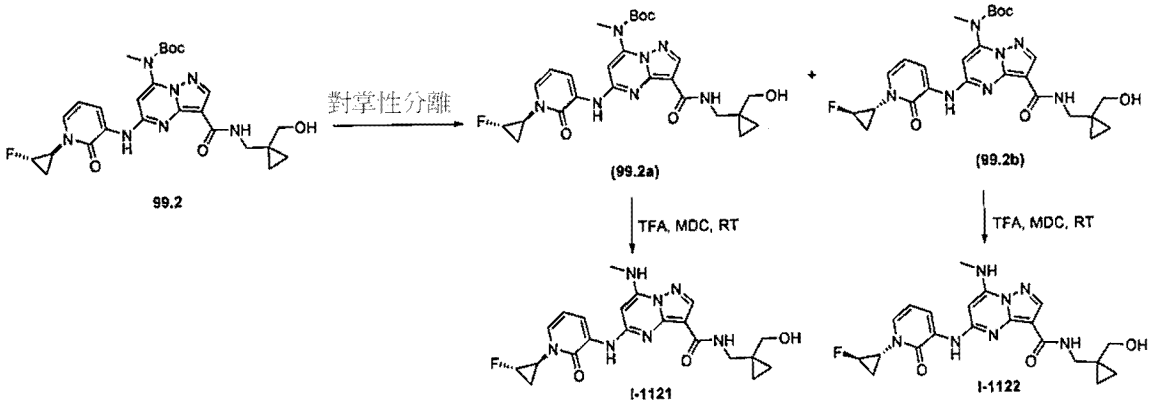
【1603】 合成化合物**99.1.** 化合物係根據實例**101 (I-1060)**合成，得到**99.1**。**MS**(ES): *m/z* 169.05 $[M+H]^+$。

【1604】 合成化合物**99.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**99.2** (0.150g，75.68%)。MS(ES): *m/z* 541.58 $[M+H]^+$。

【1605】 合成化合物**I-1061.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1061** (0.025g，76.67%)，MS (ES): *m/z* 442.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.57%，HPLC純度：96.05%，對掌性HPLC純度：100%：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.80-7.77 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.16-7.15 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.64-4.61 (t, *J*=6Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.28 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.56 (bs, 2H), 1.22 (bs, 3H), 0.43 (bs, 2H)。

【1606】 合成**5-((1-((1S,2S)-2-氟環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-((1-(羥基甲基)環丙基)甲基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1121)**及**5-((1-((1R,2R)-2-氟環丙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡**

啶-3-基)胺基)-N-((1-(羥基甲基)環丙基)甲基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1122).



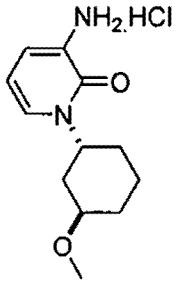
【1607】 合成化合物**99.2a**及**99.2b.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)且以含DEA之HEX_IPA-MEOH (50-50)作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**99.2**之異構體(0.110g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純**99.2a.** (0.044g)。MS(ES): *m/z* 542.58 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純**99.2b.** (0.044g)。MS(ES): *m/z* 542.58 $[M+H]^+$。

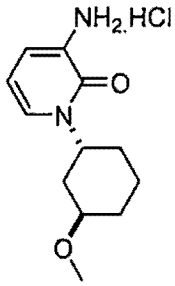
【1608】 合成化合物**I-1121**及**I-1122.** 化合物係使用通用程序C合成，得到0.028g：MS (ES): *m/z* 442.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.16%，HPLC純度：97.14%，對掌性HPLC：97.46%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.22-8.21 (m, 2H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.17-7.15 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.46-5.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.64-4.861 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.30-3.29 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 1H), 0.43-0.38 (m, 4H)；及0.029g：MS (ES): *m/z* 442.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.60%，HPLC純度：97.06%，對掌性HPLC：98.04%，^{1}H

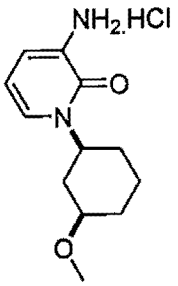
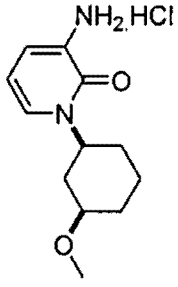
NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.22-8.21 (m, 2H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.17-7.15 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.46-5.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.64-4.861 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.30-3.29 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 1H), 0.43-0.38 (m, 4H)。

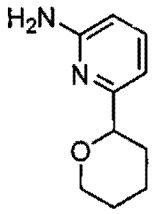
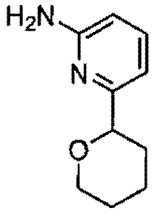
【1609】由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表34**中。**表34**中之化合物係藉由與關於製備**I-1061**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**99.1**經如**表34**中所指示之試劑替代。

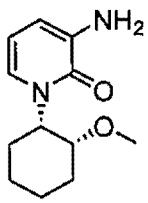
【1610】**表34**

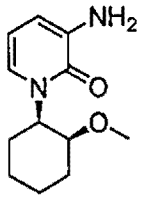
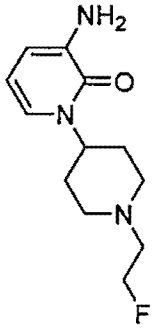
化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-1010		MS (ES): 496.47 $[M+H]^+$ LCMS 純度：98.69%，HPLC 純度：93.96%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.83-7.80 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.43-6.40 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.13 (bs, 1H), 4.64-4.61 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.71(bs, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.41-3.40 (d, *J*=6Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.32-3.30 (d, *J*=6Hz, 2H), 3.28-3.26 (d, *J*=8Hz, 4H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.02 (bs, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.82 (bs, 1H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.41(s, 1H)。

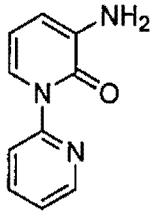
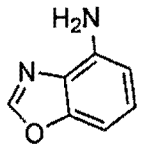
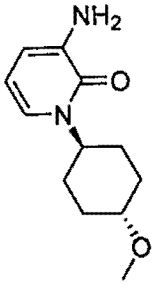
I-1086 I-1087		在移除BOC之前，將對應於99.2至I-1010途徑中之中間物分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM)及含DEA之HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 496.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.26%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.83-7.80 (t, *J*=6.0Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.44-6.40 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.13 (bs, 1H), 4.64-4.61 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.71(bs, 1H), 3.42-3.40 (d, *J*=6.0Hz, 2H), 3.32-3.31 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.44-1.638 (m, 1H), 0.45-0.39 (m, 4H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES): *m/z* 496.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.93%，HPLC純度：99.00%，對掌性HPLC：98.65%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.80 (t, *J*=6.0Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.44-6.40 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.13 (bs, 1H), 4.64-4.61 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.71(bs, 1H), 3.42-3.40 (d, *J*=6.0Hz, 2H), 3.32-3.31 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.44-1.638 (m, 1H), 0.45-0.39 (m, 4H)。

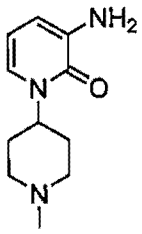
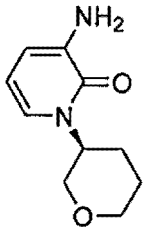
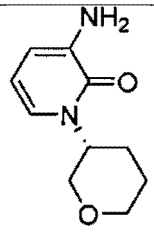
I-862		MS (ES): *m/z* 496.71 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.78%，HPLC純度：97.10%，對掌性HPLC純度：49.01%，48.91%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H) 7.92-7.80 (m, 2H), 7.48-7.46 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.44-6.41 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.41-3.28 (m, 9H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.17-1.14 (m, 1H), 0.45-0.40 (m, 3H)。
I-928 I-929		在移除BOC之前，將對應於99.2至I-862途徑中之中間物分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μM)及含DEA之HEX_IPA-MEOH (50-50)，4 mL/min。 由FR-a製備之產物：MS (ES): *m/z* 496.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.11%，HPLC純度：95.26%，對掌性HPLC：96.96%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 8.84 (s, 1H), 8.21-8.20 (m, 2H), 7.93-7.80 (m, 2H), 7.48-7.46 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.44-6.41 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.87-4.81 (t, *J*=4.0Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 3.41-3.40 (d, *J*=6.0Hz, 2H), 3.32-3.31 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 3H)。 由FR-b製備之產物：MS (ES):

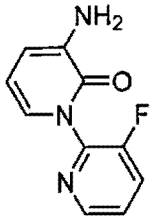
		m/z 496.82 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.17%，HPLC純度：96.19%，對掌性HPLC：97.99%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 8.84 (s, 1H), 8.21-8.20 (m, 2H), 7.93-7.80 (m, 2H), 7.48-7.46 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.44-6.41 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.87-4.81 (t, *J*=4.0Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 3.41-3.40 (d, *J*=6.0Hz, 2H), 3.32-3.31 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 3H)。
I-530		MS(ES): *m/z* 452.51 $[M+H]^+$ LCMS純度：95.16%，HPLC純度：98.99%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.91 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.79-7.75 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.04-7.03 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.64-4.61 (t, *J*=11.6Hz, 1H), 4.34-4.32 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 4.07-4.00 (t, *J*=11.2Hz, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.41-3.38 (d, *J*=6Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H),. 1.65-1.52 (m, 4H)。 0.45-0.37 (m, 3H)。
I-564 I-565		將I-530分離成異構體：CHIRAL PAK AD-H (250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之甲醇及異丙醇，4 mL/min。 FR-a：MS(ES): *m/z* 452.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.95%，HPLC純度：98.33%，對掌性HPLC純度：96.48%。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H),

		8.06-8.00 (m, 2H), 7.80-7.76 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.05-7.03 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.71-4.68 (t, *J*=6Hz, 1H), 4.36-4.33 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 4.08-4.05 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.42-3.41 (d, *J*=6Hz, 2H), 3.32-3.31 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 2.96-2.95 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06-2.03 (d, *J*=13.Hz, 1H), 1.93-1.89 (d, *J*=12.4Hz, 1H), 1.67-1.63 (m, 4H), 0.46 (bs, 2H), 0.38 (bs, 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 452.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.08%，HPLC純度：98.07%，對掌性HPLC純度：97.68 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.80-7.76 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=9.4Hz, 1H), 7.05-7.03 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.71-4.68 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.36-4.33 (d, *J*=11.2Hz, 1H), 4.08-4.05 (d, *J*=12Hz, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.42-3.41 (d, *J*=6Hz, 2H), 3.32-3.31(d, *J*=5.6Hz 2H), 2.96-2.95(d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06-2.03 (d, *J*=13.6Hz, 1H), 1.93-1.89 (d, *J*=13.2Hz, 1H), 1.67-1.63 (m, 4H), 0.46 (bs, 2H), 0.38 (bs, 2H)。
I-1047		MS (ES): *m/z* 496.3 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.64%，HPLC純度：97.42%，對掌性HPLC純度：99.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.66-8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.36-7.35 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.39-6.36 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.91-4.87 (d,

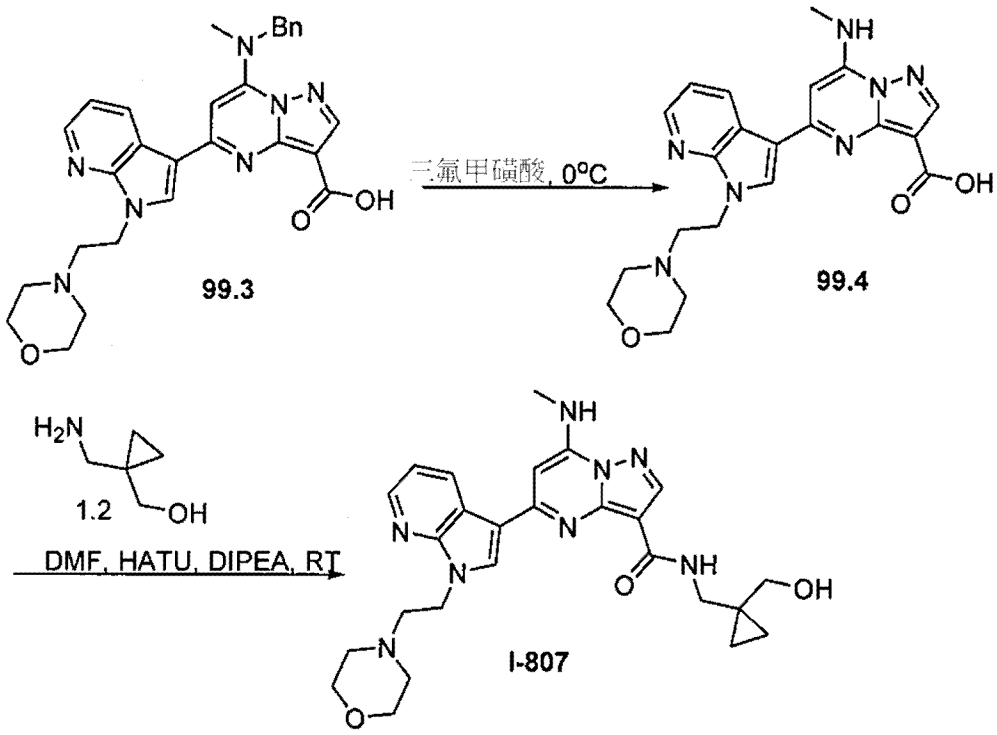
		J=13.2Hz, 1H), 4.65-4.62 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 3.58 (bs, 1H), 3.32-3.31 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.11 (bs, 2H), 1.86 (bs, 1H), 1.56 (bs, 2H),1.47 (bs, 4H), 1.24 (bs, 2H), 0.39 (bs, 4H)。
I-991		MS (ES): *m/z* 496.32 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：95.76%，對掌性 HPLC: 100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.83-7.80 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.35-7.33 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.38-6.35 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.20 (bs, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.64-4.61 (t, *J*=6Hz, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.30-3.29 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 3.11 (s, 3H) 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.09 (bs, 2H), 1.85 (bs, 1H), 1.57-1.54 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 1.46 (bs, 4H), 0.43 (bs, 2H), 0.38 (bs, 2H)。
I-846		MS (ES): *m/z* 513.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.35%，HPLC純度：95.13%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.21-8.20 (m, 2H), 7.92-7.91 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.81-7.78 (t, *J*=6.0Hz, 1H), 7.46-7.45 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.64-4.61 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.40-3.39 (d, *J*=6.0Hz, 3H), 3.31-3.30 (d, *J*=5.6Hz, 3H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.78-1.77 (m, 2H), 0.44 (bs, 2H), 0.39 (bs, 2H)。

I-684		MS(ES): *m/z* 461.5 $[M+H]^+$ LCMS純度：95.45%，HPLC純度：98.89%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.65-8.64 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.34-8.32 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07-8.03 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8.Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 6.55-6.51 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H)。 4.66-4.63 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.43-3.41 (d, *J*=6Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 0.46-0.40 (m, 4H)。
I-749		MS (ES): 408.37 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.44%，HPLC純度：98.24%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.70 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (bs, 2H), 7.49-7.47 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.55 (bs, 1H), 3.36 (bs, 2H), 3.20-3.19 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.22 (s, 1H), 0.26 (bs, 3H)。
I-545		MS(ES): *m/z* 496.58 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：97.96%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.79 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.42-7.40 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.43-6.40 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.82-4.80 (d, *J*=6Hz, 1H), 4.67-4.61 (d, *J*=6Hz, 1H), 4.16-4.14 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.41-3.39 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 3.32-3.30 (d, *J*=6Hz, 2H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.92-2.91(d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17-2.14(d, *J*=10.8Hz, 2H), 1.83-1.81(m, 4H), 1.38-1.11 (m, 4H), 0.90-

		0.89 (m, 2H), 0.44-0.39 (d, *J*=3.6Hz, 2H)。
I-543		MS (ES): *m/z* 481.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.30%，HPLC純度：98.30%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.61 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.30-7.28 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.11-7.09 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.84-6.82 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.45-6.42 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.93 (bs, 2H), 3.44-3.42 (d, *J*=6Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.98-2.96 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.96 (bs, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.39 (s, 4H), 0.88-0.86 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 0.46-0.43 (d, *J*=12.4Hz, 4H)。
I-700	 B-ii	MS (ES): *m/z* 468.11 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.07%，HPLC純度：95.03%，對掌性HPLC純度：96.70%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.24-8.21 (d, *J*=10Hz, 2H), 7.93 (bs, 1H), 7.82-7.79 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.45-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.64-4.61 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.32-3.30 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.77 (bs, 2H), 0.44 (s, 4H)。
I-699	 B-i	MS (ES): *m/z* 468.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.12%，HPLC純度：95.15%，對掌性HPLC純度：97.17%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.24 (bs, 1H),

		8.21 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.79 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.51-7.50 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.45-6.38 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.64-4.61 (t, *J*=6Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.32-3.30 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.77 (bs, 2H), 0.44 (bs, 4H)。
I-541		MS (ES): *m/z* 479.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.52-8.51 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09-8.04 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.81 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.75-7.72 (m ,1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 6.57-6.54 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.43-3.41 (m, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 0.46-0.40 (m, 4H)。

【1611】 合成N-((1-(羥基甲基)環丙基)甲基)-7-(甲基胺基)-5-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-807).



【1612】 合成化合物**99.3.** 化合物係根據**I-582**合成，得到**99.3** (產率：94.47%)。MS (ES): *m/z* 512.44 $[M+H]^+$。

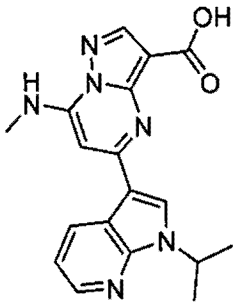
【1613】 合成化合物**99.4.** 將**99.3** (0.100g，0.1956 mmol，1.0eq)於1.0ml二氯甲烷中之混合物冷卻至0℃並將三氟甲磺酸(1mL) 添加至其中且在相同溫度下攪拌混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用10% MeOH:二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**99.4** (0.070 g，84.97%)。MS (ES): *m/z* 422.19 $[M+H]^+$。

【1614】 合成**I-807.** 化合物係使用A之通用程序合成，得到**I-807** (0.032 g，38.18%)。MS (ES): *m/z* 505.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.85%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.70 (s, 2H), 8.38 (s, 2H), 8.31-8.30 (d, *J*=4Hz, 2H), 7.35-7.33 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 4.71 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.55-3.48 (m, 6H), 3.39 (m, 1H), 3.12-3.11 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.52 (m, 4H),

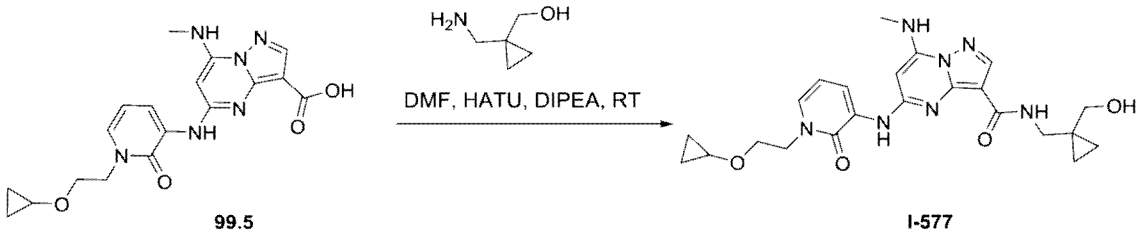
0.53-0.47 (m, 4H)。

【1615】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表35**中。**表35**中之化合物係藉由與關於製備**I-807**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**99.3**經如**表35**中所指示之試劑替代。

【1616】 **表35**

化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-587		MS (ES): *m/z* 434.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.88%，HPLC純度：94.82%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.78 (s, 1H), 8.70-68 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.38-38 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.69-4.66 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.48-3.47 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 3.38-3.36 (t, *J*=6Hz, 3H), 3.17-3.16 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 1.59-1.57 (d, *J*=6.4Hz, 6H), 0.51-0.41 (t, 4H)。

【1617】 合成**5-((1-(2-環丙氧基乙基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-((1-(羥基甲基)環丙基)甲基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-577).**



99.5 **I-577**

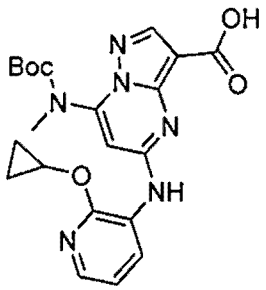
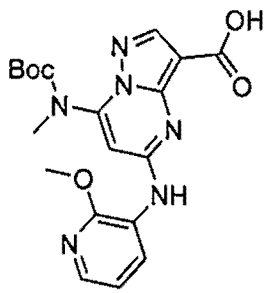
【1618】 合成化合物**99.5** 化合物係根據實例**109 (I-576)**合成(0.3g，94.53%)，MS (ES): *m/z* 385.5 $[M+H]^+$。

【1619】 合成化合物**I-577.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-577** (0.055g，44.22%)。MS(ES): *m/z* 468.5 $[M+H]^+$。 LCMS純度：

100%，HPLC純度：99.75%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.29-7.27 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.40-3.39 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 3.34-3.30 (d, *J*=13.6Hz, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 0.43-0.39 (m, 8H)。

【1620】 由上述方法製備之其他化合物之表徵資料提供於下**表36**中。**表36**中之化合物係藉由與關於製備**I-577**所描述之方法實質上類似之方法製備，其中**99.5**經如**表36**中所指示之試劑替代。

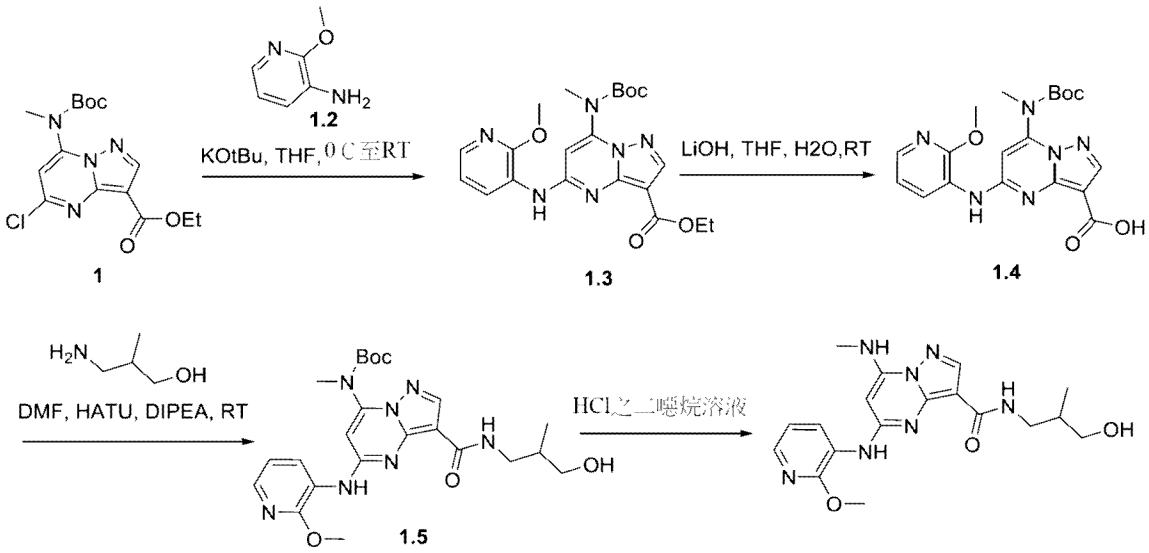
【1621】 **表36**

化合物編號	試劑	對掌性分離條件及表徵資料
I-426		移除BOC作為最後一個步驟：MS(ES): *m/z* 424.4 $[M+H]^+$ LCMS純度：99.41%，HPLC純度：99.08%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.66 (bs, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.16(s, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 2H), 3.21-3.20 (m, 2H), 2.92-2.91 (m, 3H), 0.81-0.74 (m, 4H), 0.31-0.29 (m, 4H)。
I-425		移除BOC作為最後一個步驟：MS(ES): *m/z* 398.07 $[M+H]^+$ LCMS純度：99.41%，HPLC純度：99.08%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (bs, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.21-

		3.20 (m, 2H), 2.91-2.90 (m, 3H), 0.31-0.29 (m, 4H)。

實例100：合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含**N-(3-**羥基**-2-**甲基丙基**)**胺基羰基之化合物

100.1. 合成**N-(3-**羥基**-2-**甲基丙基**)-5-((2-**甲氧基吡啶**-3-**基**)**胺基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-434)**



【1622】 合成化合物**1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【1623】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，向**1.** (0.500g，1.41mmol，1.0eq)及**1.2** (0.174g，1.41mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(2.8mL，2.82mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3** (0.630g，96.22%)。MS (ES): *m/z* 442.48 $[M+H]^+$。

【1624】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (0.600g，1.36mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(20mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.312g，13.6mmol，

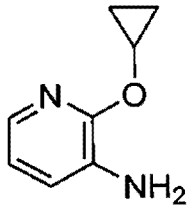
10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純**1.4** (0.400g，71.18%)。MS(ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

【1625】 合成化合物**1.5.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.5.** (0.165g，70.42%)，MS (ES): 486.24 $[M+H]^+$。

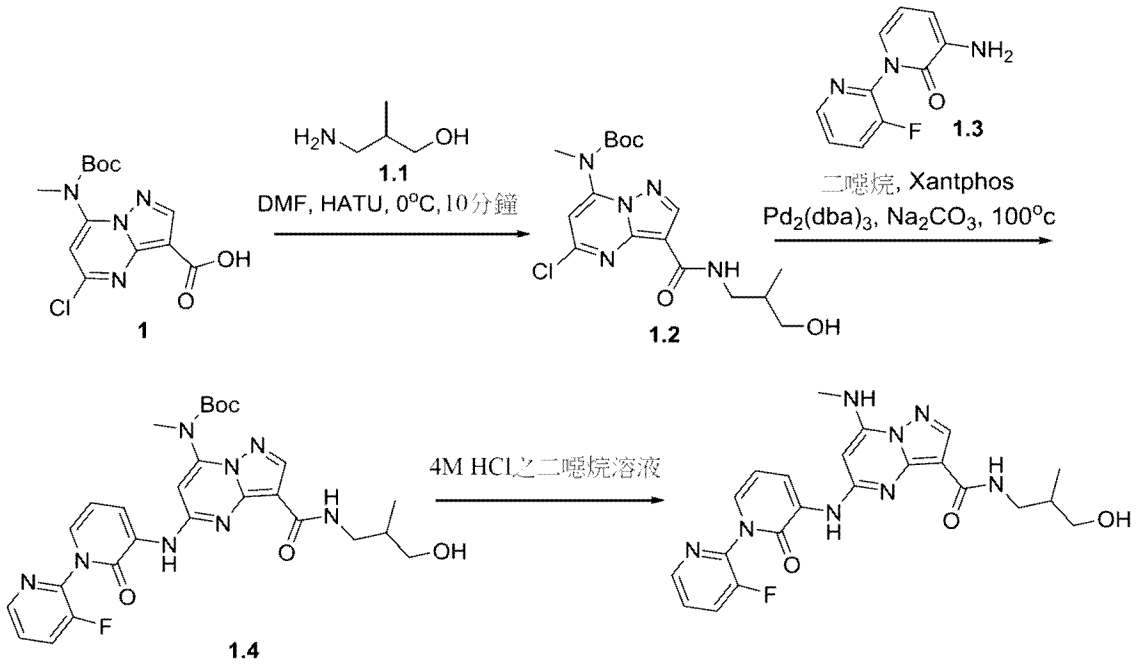
【1626】 合成化合物**I-434.** 向**1.5.** (0.165g，0.33mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(3mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物；將殘餘物與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌，用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**I-434** (0.120g，91.62%)。MS (ES): *m/z* 386.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.04%，HPLC純度：97.82%，對掌性HPLC純度：49.95%，50.04%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.83-7.80 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.56-4.53 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.22-3.19 (m, 4H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.69-1.65 (m, 1H), 0.78-0.76 (d, *J*=4.8Hz, 3H)。

【1627】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表37**中。亦列出各化合物的對應於以上方案之**1.2**的中間物。

【1628】 表37

化合物	中間物	表徵資料
I-435		MS (ES): *m/z* 412.45 $[M+H]^+$ LCMS純度：95.13%，HPLC純度：91.09%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.69 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.25-3.24 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.89-0.76 (m, 7H)。

100.2. 合成**5-((3'-氟-2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)-N-(3-羥基-2-甲基丙基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-593)**



【1629】 合成化合物**1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1** (產率：71.67%)。

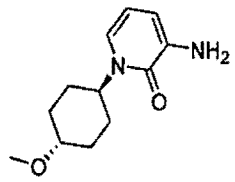
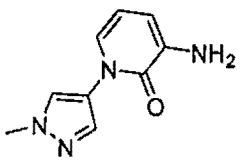
【1630】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2** (1.2g，49.27%)。MS(ES): *m/z* 398.8 $[M+H]^+$。

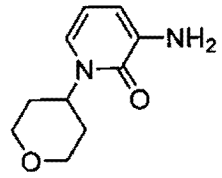
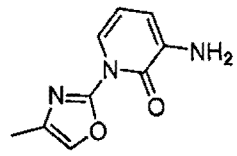
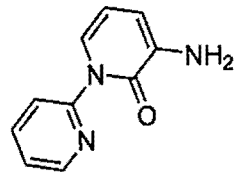
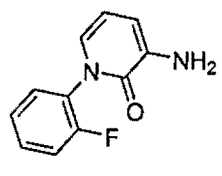
【1631】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.4** (0.155g，60.47%)。MS(ES): *m/z* 567.5 $[M+H]^+$。

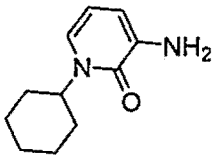
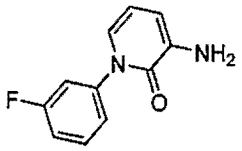
【1632】 合成化合物**I-593**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-593** (0.122g，95.60%)，MS (ES): *m/z* 467.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.31%，HPLC純度：96.37%，對掌性HPLC純度：48.31% + 49.96%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.37-8.35 (d, J=6.8, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10-8.06 (t, *J* =8.8Hz 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.83-7.82 (m, 1H), 7.75-7.73 (m ,1H), 7.45-7.44 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.53-6.49 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.247 (s, 1H), 4.64-4.62 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.84-1.79 (m, 1H), 0.92-0.91 (m, 3H)。

【1633】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**38**中。亦列出各化合物的對應於以上方案之**1.3**的中間物。

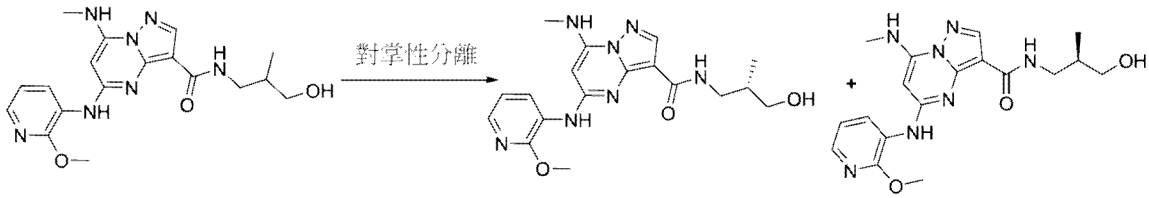
【1634】 表**38**

化合物	中間物	表徵資料
I-613		MS (ES): *m/z* 484.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.09%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.63-4.60 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.28 (s, 6H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.81 (bs, 5H), 1.24 (s, 3H), 0.89-0.87 (d, *J*=6.8Hz, 3H)。
I-633		MS(ES): *m/z* 452.61 $[M+H]^+$。 LCMS純度：97.71%，HPLC純度：96.77%，對掌性HPLC純度：49.60%，46.7%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.45-6.41 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=3.2Hz, 3H), 1.79-1.78 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.89-0.88 (d, *J*=6.4Hz, 3H)。

I-649		MS (ES): *m/z* 456.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.07%，對掌性HPLC純度：98.07%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=4.0Hz, 2H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.79 (t, *J*=6.0Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.39-6.36 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.04-4.00 (dd, *J*=3.2Hz, 11.2Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.55-3.49 (t, *J*=11.2Hz, 2H), 3.31-3.22 (m, 3H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 0.90-0.88 (d, *J*=6.8Hz, 3H)。
I-663		MS (ES): *m/z* 453.71 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：50.25%，48.78%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.79-7.76 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.48-6.45 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.60 (bs, 1H), 3.31 (bs, 4H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 1H), 0.88-0.87 (d, *J*=6.8Hz, 3H)。
I-682		MS (ES): *m/z* 449.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.46%，HPLC純度：99.03%，對掌性HPLC純度：49.46%，49.85%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.99 (s, 1H), 8.66-8.65 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.33-8.32 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08-8.04 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 6.50-6.47 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.62 (bs, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.84-1.79 (m, 1H), 0.92-0.91 (d, *J*=6.8Hz, 3H)。
I-941		MS (ES): 466.76 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.89%，HPLC純度：98.32%，對掌性HPLC純度：49.61%，48.63%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.34-8.30 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.84-7.81 (t, *J*=6Hz, 1H),

		7.61-7.58 (m, 2H), 7.51-7.47 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 7.43-7.39 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.36-7.34 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.47-6.44 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.65 (bs, 1H), 2.30-3.23 (m, 3H), 2.091 (s, 3H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.92-0.91 (d, *J*=6.8Hz, 3H)。
I-944		MS (ES): *m/z* 454.71 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.76%，對掌性HPLC：45.50%，48.84%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.89 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.45-7.43 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.76 (bs, 1H), 3.28-3.20 (m, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.77 (bs, 4H), 1.47-1.44 (d, *J*=12Hz, 2H), 1.33 (s, 1H), 1.23-1.22 (d, *J*=3.2Hz, 3H), 0.88-0.86 (d, *J*=6.8Hz, 4H)。
I-947		MS (ES): *m/z* 466.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.25%，HPLC純度：97.51%，對掌性HPLC：50.53%，48.27%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.96 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.80 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.50-7.47 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.37-7.36 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 6.45-6.42 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.22 (bs, 2H), 0.91-0.90 (d, *J*=6.4Hz, 3H)。

1.3. N-(3-羥基-2-甲基丙基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-434)之對掌性分離



【1635】使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)且以含0.1% DEA之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-434**之異構

體(0.100g)，**I-483**及**I-484**，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到一種純異構體(0.030g)。MS(ES): *m/z* 386.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.17%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.84-7.81 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.58-4.55 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 3H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.70-1.65 (m, 1H), 0.78-0.77 (d, *J*=6.8Hz, 3H)。

【1636】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到另一種純異構體(0.027g)。MS(ES): *m/z* 386.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.88%，HPLC純度：96.34%，對掌性HPLC純度：95.05%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.83-7.80 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.25-3.23 (m, 3H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.69-1.64 (m, 1H), 0.78-0.77 (d, *J*=6.8Hz, 3H)。

【1637】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表39**中。

【1638】 **表39**

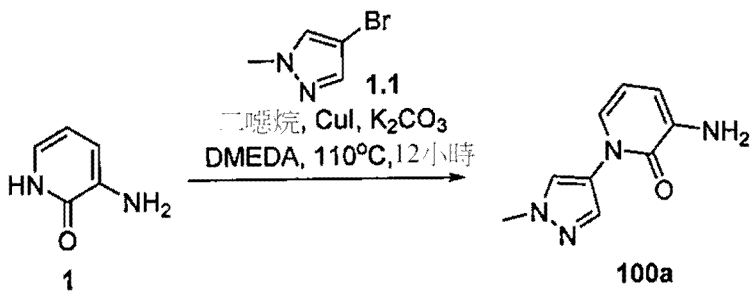
化合物	異構體	表徵資料
I-682	**I-730** **I-731**	FR-a：MS(ES): *m/z* 449.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.82%，HPLC純度：99.83%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.01 (s, 1H), 8.66-8.65 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.33-8.32 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08-8.05 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 6.50-6.47 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.65-4.62 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.93-2.91 (d,

		J=4.8Hz, 3H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.92-0.90 (d, *J*=6.8Hz, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 449.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.66%，HPLC純度：99.10%，對掌性HPLC純度：99.60%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.01 (s, 1H), 8.66-8.65 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.33-8.32 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08-8.05 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 6.50-6.47 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.64 (bs, 1H), 3.92 (s, 1H)3.30-3.23 (m, 2H), 2.92 (bs, 3H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.92-0.90 (d, *J*=6.8Hz, 3H)。
I-663	**I-736** **I-737**	FR-a：MS(ES): *m/z* 453.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.90%，HPLC純度：97.49%，對掌性HPLC純度：97.41%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.27 (bs, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.30 (bs, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.35 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.50 (s, 3H) , 2.14-2.11 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 453.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.85%，HPLC純度：98.85%，對掌性HPLC純度：99.48%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.79-7.76 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.48-6.45 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.60 (bs, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 1H), 0.89-0.87 (d, *J*=6.8Hz, 4H)。
I-613	**I-829** **I-830**	FR-a：MS(ES): *m/z* 484.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.73%，對掌性HPLC純度：99.65%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.81-7.78 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.60 (bs, 1H), 3.28 (s, 5H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17-2.14 (d, *J*=11.6Hz, 2H), 1.80 (bs, 5H), 1.34-1.30 (m, 2H), 1.24 (s, 2H), 0.89-0.87 (d, *J*=6.8Hz, 4H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 484.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.35%，

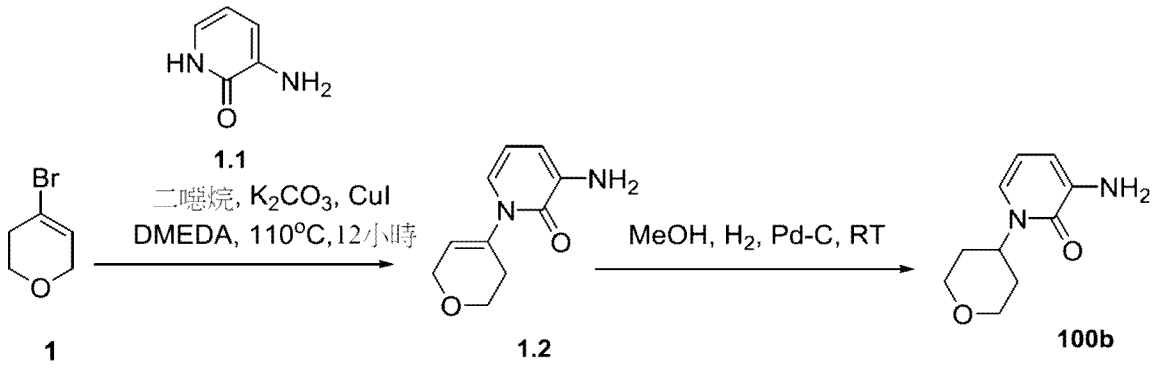
		HPLC純度：99.19%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.78 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.63-4.60 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 3.28 (s, 5H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17-2.14 (d, *J*=12Hz, 2H), 1.81 (bs, 5H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.24 (s, 2H), 0.89-0.87 (d, *J*=6.4Hz, 4H)。
I-947	**I-1033** **I-1034**	FR-a：MS(ES): *m/z* 466.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.91%，對掌性HPLC純度：96.69%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.37- 7.36 (m, 3H), 6.45-6.42 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 0.91-0.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 466.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.11%，對掌性HPLC純度：99.63%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.37- 7.36 (m, 3H), 6.45-6.42 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 0.91-0.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H)。
I-593	**I-868** **I-869**	FR-a：MS(ES): *m/z* 467.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.79%，HPLC純度：98.65%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ: 9.03 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36-8.35 (d, J=4.0, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10-8.06 (t, *J* =8.0Hz 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (s ,1H), 7.46-7.44 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 1.82-1.81 (m, 1H), 0.92-0.91 (m, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 467.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.12%，對掌性HPLC純度：99.25%，^{1}H NMR (DMSO-d_6), 400MHZ:- 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (s,1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s ,1H), 7.44 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.64 (s, 1H),

		3.38 (s, 4H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.24-0.91 (m, 3H)。
I-941	**I-1076** **I-1077**	FR-a：MS(ES): *m/z* 466.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.01%，HPLC純度：98.27%，對掌性HPLC純度：99.52%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.33-8.32 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.83-7.81 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.51-7.34 (m, 3H), 6.47-6.43 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.67-2.57 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 1H), 0.91-0.90 (d, J= 6.8Hz, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 466.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.06%，HPLC純度：95.85%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.33-8.32 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.51-7.34 (m, 3H), 6.47-6.43 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.67-2.57 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.33-0.99 (m, 1H), 0.91-0.90 (d, J= 6.4Hz, 3H)。
I-649 (當7位之甲基胺基經Boc保護時進行對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1031** **I-1032**	FR-a：MS (ES): *m/z* 456.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.86%，HPLC純度：97.09%，對掌性HPLC：97.33%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, *J*=3.6Hz, 2H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.82-7.79 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.39-6.36 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.03-4.01 (d, *J*=8.0Hz, 3H), 3.52-3.46 (t, *J*=13.2Hz, 3H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 3H), 0.89-0.88 (d, *J*=6.4Hz, 3H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 456.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.48%，HPLC純度：97.12%，對掌性HPLC：98.73%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49-7.47 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.39-6.36 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.03-4.01 (d, *J*=8.0Hz, 3H), 3.52-3.46 (t, *J*=13.2Hz, 3H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.92-2.91 (d, *J* =4.4Hz, 3H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 3H), 0.89-0.88 (d, *J*=6.4Hz, 3H)。

I-944（當7位之甲基胺基經Boc保護時進行對掌性分離，隨後移除Boc）	**I-1119** **I-1120**	FR-a：MS (ES): *m/z* 454.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.05%，對掌性HPLC：98.46%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.79 (t, *J*=6.0Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 4H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.88-1.65 (m, 9H), 1.49-1.39 (m, 2H), 0.89-0.88 (m, 3H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 454.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.48%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 2H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.79 (t, *J*=6.0Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 4H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.88-1.65 (m, 9H), 1.49-1.39 (m, 2H), 0.89-0.88 (m, 3H)。
I-633	**I-668** **I-669**	FR-a：MS(ES): *m/z* 452.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.39%，HPLC純度：99.46%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82-7.78 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 6.45-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H) 6.25 (s, 1H), 4.62-4.60 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.37-3.31 (m, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.23 (bs, 1H), 0.89-0.88 (d, *J*=6.8Hz, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 452.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.86%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81-7.79 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.45-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H) 6.25 (s, 1H), 4.62 (bs, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.35-3.26 (m, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.23 (bs, 1H), 0.89-0.88 (d, *J*=6.8Hz, 3H)。



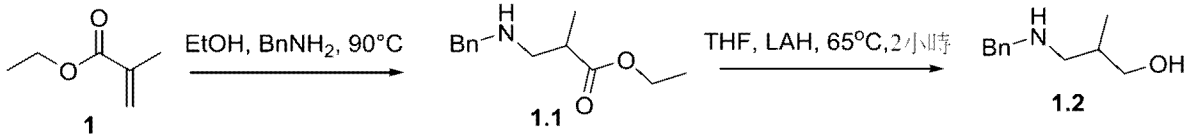
【1639】合成化合物**100a.** 向**1.** (1.0g，9.08mmol，1eq)及**1.1** (1.7g，10.89mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.5g，18.16mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.345g，1.86mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.319g，3.632mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**100a** (0.6g，34.74%)。MS(ES): *m/z* 191.20 $[M+H]^+$。



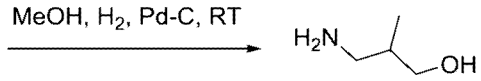
【1640】合成化合物**1.2.** 向**1** (0.9g，8.18mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加**1.1** (2.0g，12.27mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(2.26g，16.36mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.287g，3.27mmol，0.4eq)及碘化銅(0.31g，1.63mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機

層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.2** (1.2g，產率：76.33%)。MS (ES): *m/z* 193.22 $[M+H]^+$。

【1641】 合成化合物**100b.** 向**1.2** (1.2g，6.24mmol，1.0eq)於甲醇(10mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.1g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**100b** (0.96g，79.17%)。MS(ES): *m/z* 195.23 $[M+H]^+$。



1　　1.1　　1.2



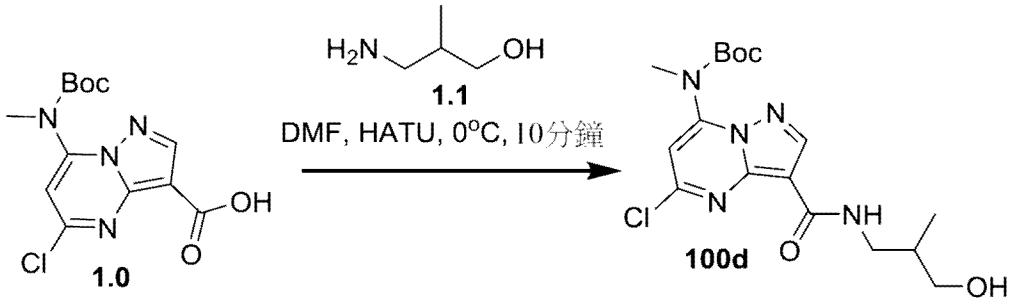
100c

【1642】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (5g，43.85mmol，1.0eq)於乙醇(10mL)中之溶液中添加苯甲胺(6.56g，61.39mmol，1.4eq)。在90℃下加熱反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.1.** (2g，20.63%)，MS (ES): *m/z* 222.14 $[M+H]^+$。

【1643】 合成化合物**1.2.** 在0℃下，向**1.1.** (1.5g，6.78mmol，1.0eq)於四氫呋喃(75ml)中之溶液中逐滴添加氫化鋰鋁(1M之四氫呋喃溶液) (20mL，20.34mmol，3.0eq)。在65℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由

5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.2.** (1.2g，產率：98.76%)。MS (ES): *m/z* 180.13 $[M+H]^+$。

【1644】 合成化合物**100c.** 向**1.2** (0.5g，2.78mmol，1.0eq)於甲醇(10ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.25g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**100c.** (0.3g，96.53%)。MS (ES): *m/z* 90.01 $[M+H]^+$。

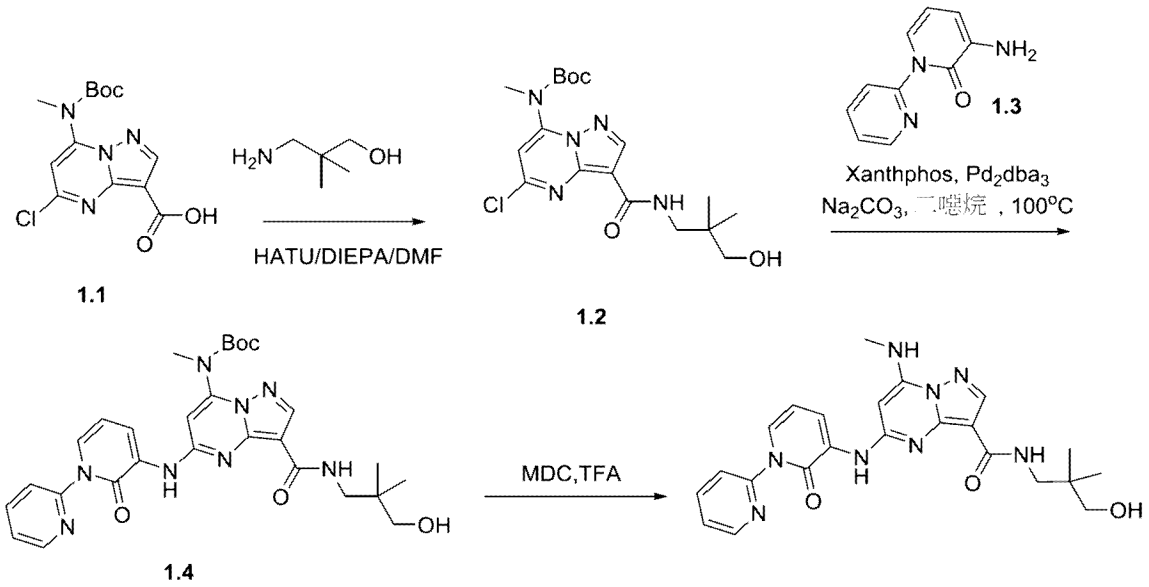


【1645】 合成化合物**1.0.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.0** (產率：71.67%)。

【1646】 合成化合物**100d.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**100d** (1.2g，49.27%)。MS(ES): *m/z* 398.8 $[M+H]^+$。

實例101：合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含**N-(3-**羥基**-2,2-**二甲基丙基**)**胺基羰基之化合物

101.1. 合成**N-(3-**羥基**-2,2-**二甲基丙基**)-7-(**甲基胺基**)-5-((2-**側氧基**-2H-[1,2'-**聯吡啶**]-3-**基**)**胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-683).**



【1647】 合成化合物**1.1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.1.** 13.2g，71.67%)。^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHZ): 12.63 (s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

【1648】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.15g，產率：59.80%)。MS (ES): *m/z* 412.88 [M+H]$^+$。

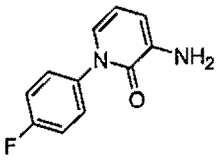
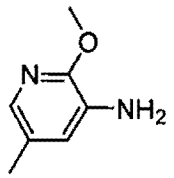
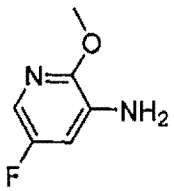
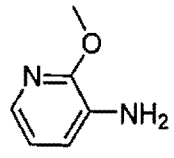
【1649】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.4.** (0.07g，產率：51.25%)。MS (ES): *m/z* 563.63 [M+H]$^+$。

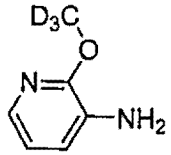
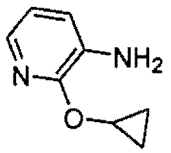
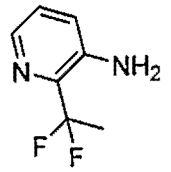
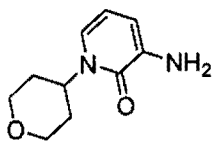
【1650】 合成化合物**I-683.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-683** (0.041g，88.65%)。MS(ES): *m/z* 463.50 [M+H]$^+$ LCMS純度：98.74%，HPLC純度：98.50%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.65-8.64 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.03 (t, *J*=7.2Hz,1H), 7.96 (bs, 1H), 7.87-7.83 (t, *J*=9.2Hz, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.50-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.71 (bs, 1H), 3.28-3.27 (d, *J*=6Hz ,2H), 3.12 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 0.84 (bs, 6H)。

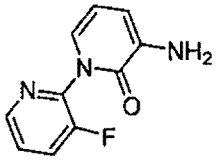
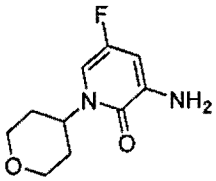
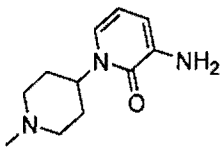
【1651】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列

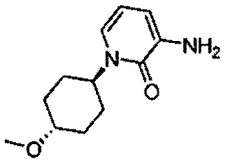
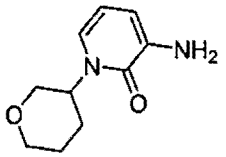
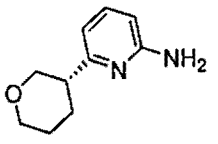
於下表**40**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.3**的中間物。

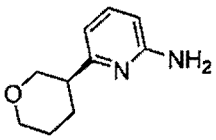
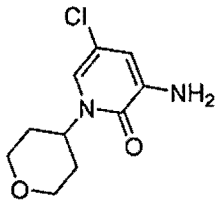
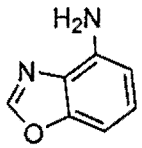
【1652】 表**40**

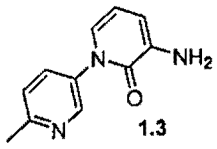
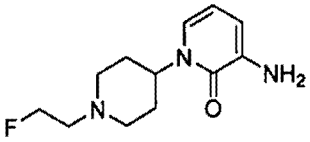
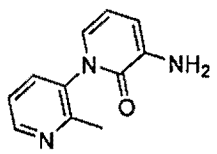
化合物	中間物	表徵資料
I-245		MS (ES): *m/z* 480.26 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.70%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.89-7.87 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.42-7.40 (t, *J*=8Hz, 2H), 7.35-7.33 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.46-6.44 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.70-4.69 (t, *J*=4Hz, 1H), 3.29-3.27 (d, *J*=8Hz, 2H), 3.14-3.12 (d, *J*=8Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 0.86 (s, 6H)。
I-270		MS(ES)：*m/z* 414.48$[M+H]^+$，LCMS 純度：95.06%，HPLC 純度：98.72%,^1H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 0.61 (s, 6H)。
I-283		MS (ES): *m/z* 418.45 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：98.74%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.07 (s, 1H), 8.33-8.31 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03-8.02 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.90-7.89 (t, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.82 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.62-4.60 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.17-3.16 (d, *J*=4Hz, 2H), 3.03-3.02 (d, *J*=4Hz, 2H), 2.93-2.91 (d, *J*=8Hz, 3H), 0.71 (s, 6H)
I-346		MS (ES): *m/z* 400.46 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.62%，HPLC純度：99.44%，對掌性 HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=6.8Hz,

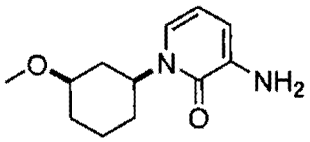
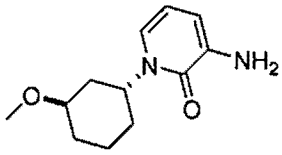
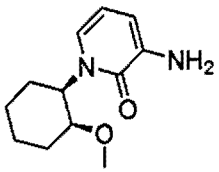
		1H), 8.17 (s,1H), 7.93-7.86 (m, 3H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.17-3.16 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 3.14-3.12 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 0.70 (s, 6H)。
I-347		MS (ES): *m/z* 403.47 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.74%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.65-4.61 (t, *J*=6.0Hz, 1H), 3.15-3.13 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 3.03-3.02 (d, *J*=6Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, J=3Hz, 3H), 0.71 (s, 6H)。
I-350		MS (ES): *m/z* 426.49 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.81%，HPLC純度：96.78%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.69 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93-7.92 (t, *J*=4.8Hz, 2H), 7.87-7.84 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.63-4.60 (t, *J*=12.4Hz, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 3.02-3.01 (d, *J*=6Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 0.85-0.73 (m, 10H)。
I-355		MS (ES): *m/z* 434.39 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.95(bs, 1H), 7.74-7.71 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.96-2.89 (m, 6H), 2.06-1.96 (m, 4H), 0.50 (s, 6H)。
I-509		MS (ES): *m/z* 470.56 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.65%，HPLC純度：96.50%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.92-7.91

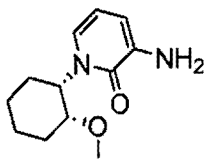
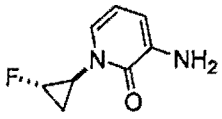
		(d, *J*=4Hz, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.46-7.45 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37 (bs, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.03 (bs, 1H), 4.67 (bs, 1H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.53-3.48 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 3.25-3.24 (d, *J*=5.6Hz, 3H), 3.10-3.09 (d, *J*=5.2Hz, 3H), 2.91-2.90 (d, , *J*=3.6Hz, 3H), 1.75 (bs, 2H), 0.82 (s, 6H)。
I-510		MS(ES): *m/z* 481.50 $[M+H]^+$ LCMS純度：95.17%，HPLC純度：95.5%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.51-8.50 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08-8.04 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4.4.Hz, 1H), 7.88-7.85 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.43-7.42 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.52 (t, *J*=7.2Hz, 1H)。 6.23 (s, 1H), 4.70-4.67 (t, *J*=6Hz, 1H), 3.29-3.27 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 3.13-3.11 (d, *J*=6Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 0.84 (bs, 6H)。
I-529		MS (ES): *m/z* 488.31 $[M+H]^+$, LCMS純度：97.04%，HPLC純度：94.24%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.10 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.05-8.03 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.89-7.087 (m, 1H), 7.66 (bs, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.03-4.00 (d, *J*=12Hz, 3H), 3.58-3.51 (t, *J*=12Hz, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.25-3.23 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 3.10-3.09 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 2.93-2.92(d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H), 0.81 (s, 6H)。
I-542		MS (ES): *m/z* 483.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.25%，HPLC純度：96.86%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.27-8.21 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.93 (bs, 2H), 7.71 (bs, 1H), 7.41-7.42 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 7.09 (bs, 1H), 6.83 (bs, 1H), 6.37-6.36 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.76

		(bs, 1H), 4.69-4.68 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 4.13 (bs, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.25-3.24 (d, *J*=6Hz, 2H), 3.10-3.09 (d, *J*=6Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 4H), 0.81(s, 9H)。
I-544		MS(ES): *m/z* 498.75 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：98.82%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40-7.39 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.35 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.34-3.23 (m, *J*=10.8Hz, 5H), 3.10-3.09 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.15-2.13(d, *J*=9.2Hz, 2H), 1.79(s, 4H)。 1.3-1.23 (m, 3H), 0.81(s, 6H)。
I-571		MS(ES): *m/z* 470.55 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：98.82%，對掌性HPLC純度：49.50%，49.99%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.38-6.35 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.84-3.82 (d, *J*=10Hz, 2H), 3.59-3.3.43 (m, 4H), 3.25-3.24 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.91-2.90 (m, 3H), 2.06-1.1.95 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.27-1.17 (m, 1H), 0.86 (s, 6H)。
I-579		MS (ES): *m/z* 454.40 $[M+H]^+$ LCMS純度：96.55%，HPLC純度：96.35%，對掌性HPLC純度：100% MS (ES): *m/z* 454.55 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.71-7.69 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.95-6.93(d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.54-3.49 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 3.24-3.23,(d, *J*=4.0Hz, 2H), 3.12-3.10, (d, *J*=8.0Hz, 2H), 2.98-2.88

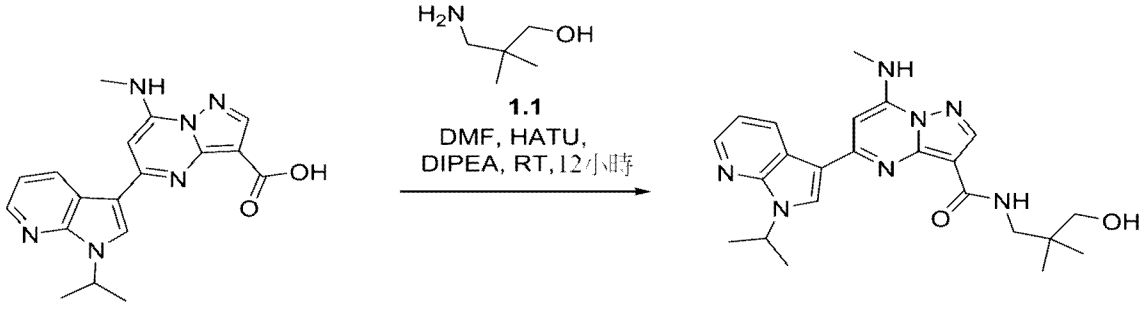
		(m, 4H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.67 (bs, 1H), 1.23 (bs, 1H), 1.19-1.11 (m, 1H) 0.83 (s, 6H)。
I-580		MS (ES): *m/z* 454.40 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：95.18%，對掌性HPLC純度：97.62%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.81 (s, 1H) 8.23 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.71-7.69 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.95-6.93(d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.54-3.49 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 3.24-3.23 (d, *J*=4.0Hz, 2H), 3.12-3.10 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 2.98-2.88 (m, 4H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.67 (bs, 1H), 1.23 (bs, 1H), 1.19-1.11 (m, 1H) 0.83 (s, 6H)。
I-694		MS (ES): *m/z* 504.33 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.86%，HPLC純度：97.86%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 9.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.05-8.04 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.94-7.91 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 7.67 (bs, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.62 (bs, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.53-3.47 (t, *J*=11.2Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.32-3.30 (d, *J*=6.8Hz ,1H), 3.09 (bs, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.76 (bs, 2H), 0.79 (s, 6H)。
I-750		MS (ES): 410.37 $[M+H]^+$ LCMS純度：97.60%，HPLC純度：94.90%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.70 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98-7.89 (m, 3H), 7.48-7.43 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.62-4.61 (t, *J*=6Hz, 1H), 3.12-3.10 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 2.99-2.98 (d, *J*=6Hz, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 0.64 (bs, 6H)。

I-767		MS (ES): *m/z* 477.6[M+H]$^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.32, ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.96 (s, 1H), 8.57-8.56 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.31-8.29 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.46-7.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.38-7.37 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.48-6.44 (t, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.71-4.68 (t, 1H), 3.28-3.27 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 3.13-3.12 (d, *J*=6Hz, 2H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 0.85 (s, 6H)。
I-847		MS (ES): *m/z* 515.48 [M+H]$^+$，LCMS純度：98.47%，HPLC純度：97.46%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.87-7.84 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.38-6.35 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.71-4.53 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.27-3.25 (d, *J*=6.0Hz, 2H), 3.12-3.06 (m, 3H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.78-1.76 (m, 2H), 0.83 (s, 6H)。
I-850		MS (ES): *m/z* 477.42 [M+H]$^+$，LCMS純度：95.72%，HPLC純度：97.48%，對掌性HPLC純度：49.46%，49.85%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.48-8.47 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.34-8.32 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.31-70.29 (m, 1H), 6.50-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.51-3.50 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 3.30-3.28 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz ,3H), 2.14 (s, 3H), 1.27 (s, 2H), 0.85 (s, 6H)。

I-861		MS (ES): *m/z* 498.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.91%，HPLC純度：97.61%，對掌性HPLC純度：46.12%，51.19%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.95-7.84 (m, 2H), 7.47-7.45 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.38-6.35 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.83-4.69 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 5H), 3.25 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.17-2.15 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 1H), 0.82 (bs, 6H)。
I-958		MS (ES): 498.42 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.78%，HPLC純度：98.04%，對掌性HPLC：49.93%，49.38%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.88-7.85 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.38-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.26-3.25 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.02 (bs, 2H), 1.36 (bs, 2H), 1.24 (bs, 3H), 0.83 (s, 6H)。
I-990		MS (ES): *m/z* 498.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC: 100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19-8.18 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.36-7.35 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.90-4.87 (d, *J*=12.4Hz, 1H), 4.69 (bs, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.26-3.25 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 3.11 (bs, 5H), 2.93-2.92 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.10 (bs, 2H), 1.86 (bs, 1H), 1.57-1.55 (d, *J*=10Hz, 1H), 1.47 (bs, 4H), 0.83 (bs, 6H)。

I-1046		MS (ES): *m/z* 498.60 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，1H NMR (DMSO-d6, 400MHZ)：8.84 (s, 1H), 8.22-8.18 (m, 2H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.36-7.35 (d, J=6.8Hz 1H), 6.35-6.33 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.26-3.25 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 3.18 (bs, 5H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.10 (bs, 2H) ,1.86 (bs, 1H), 1.57 (bs, 1H), 1.47 (bs, 4H), 0.83 (s, 6H)。
I-1060		MS (ES): *m/z* 444.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.84%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17-8.16 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.80 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.16-7.15 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.32-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.68 (bs, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.25-3.24 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 3.10-3.08 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.22 (bs, 3H), 0.81 (s, 6H)。

101.2. 合成**N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-5-(1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-588).**



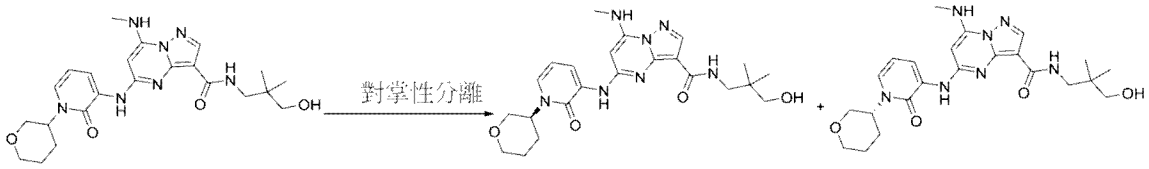
1 I-588

【1653】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-653**之實驗方案合成，得到**1**。

【1654】 合成化合物**I-588.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**I-**

588. (產率：32.18%)。MS (ES): *m/z* 436.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.90%，HPLC純度：97.86%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.76 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.32-7.31 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.18-3.12 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 1.58-1.57 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 0.88 (bs, 6H)。

101.3. I-571之對掌性分離



【1655】合成化合物**I-598**及**I-599**：使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)且以含0.1% DEA之甲醇及異丙醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-571**之異構體(0.120g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到一種純異構體(0.040g)。MS(ES): *m/z* 470.55 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.45%，HPLC純度：98.5%，對掌性HPLC純度：99.08%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.82 (t, *J*=6.4Hz, 1H), 7.49-7.48 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.38-6.35 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.87-4.84 (d, *J*=10Hz, 1H), 4.69-4.66 (t, *J*=6Hz, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.38-3.77 (m, 2H), 3.25-3.24 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 3.10-3.09 (d, *J*=6Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.06-1.1.95 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.04-1.01 (m, 2H), 0.82 (bs, 6H)。

【1656】FR-b在30℃下減壓濃縮，得到另一種純異構體(0.042g)。

MS(ES): *m/z* 470.55 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.48%，對掌性HPLC純度：99.39%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19-8.177 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.86-7.83 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.39-6.36 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.90-4.85 (t, *J*=10Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.60-3.55 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.49-3.44 (t, *J*=10.4Hz, 2H), 3.26-3.25 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.11-3.10 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.77-1.71(m, 1H) 1.04-1.01 (m, 2H), 0.83 (bs, 6H)。

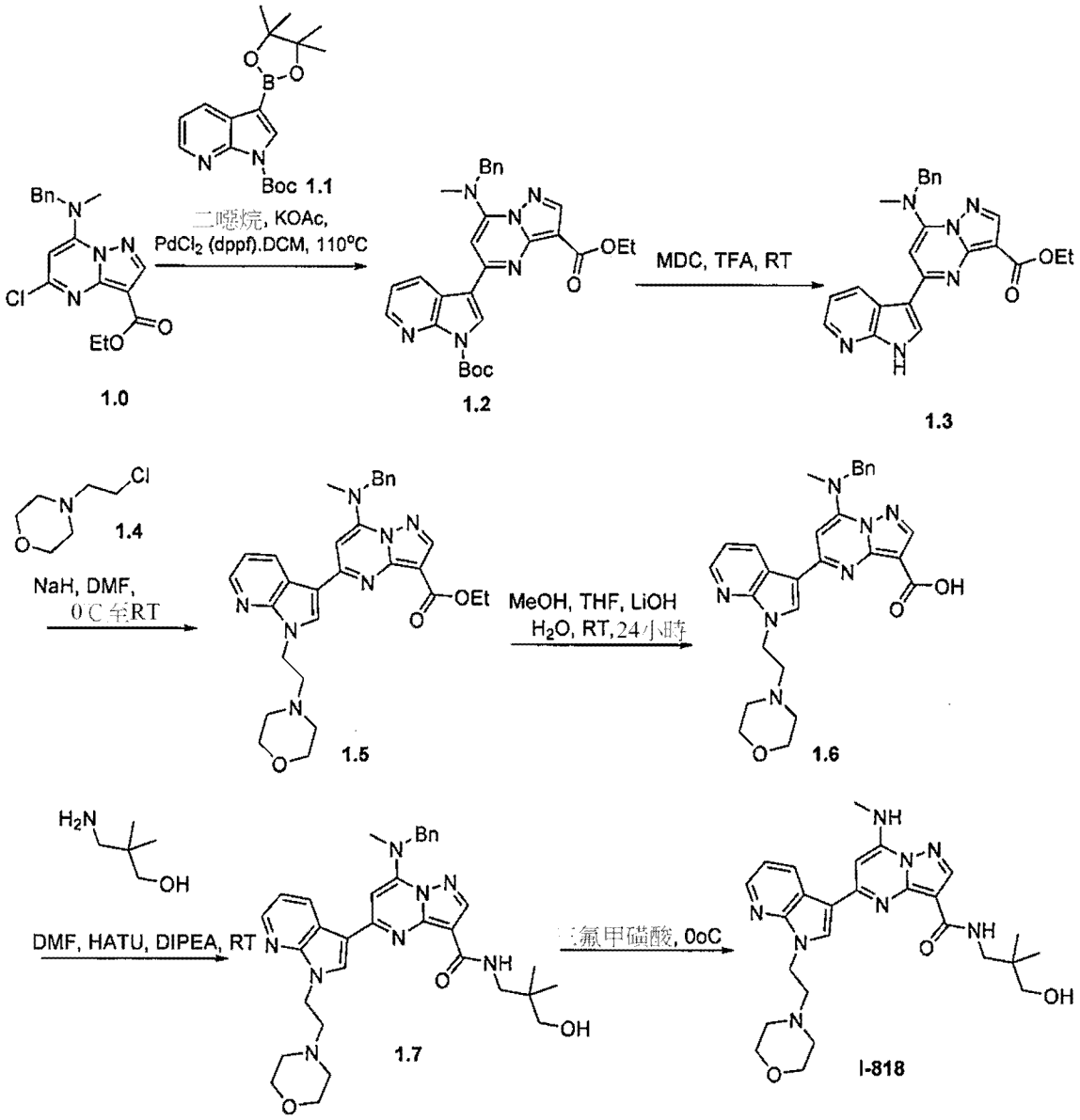
【1657】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**41**中。

【1658】 表**41**

化合物	異構體	表徵資料
I-861 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-950** **I-951**	FR-a：MS (ES): *m/z* 498.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.51%，對掌性HPLC：99.34%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 7.87-7.86 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.47-7.46 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.39-6.37 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.86-4.83 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.27-3.25 (d, *J*=8Hz, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.6Hz, 3H), 2.17-2.15 (d, *J*=8Hz, 1H), 2.06-2.04 (d, *J*=8Hz, 1H), 1.86-1.84 (d, *J*=8.6Hz, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.42-1.39 (t, *J*=12.6Hz, 2H), 1.24-1.11 (m, 2H), 0.82 (s, 6H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 498.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.33%，HPLC純度：98.61%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, *J*=8Hz, 1H),

		7.93-7.92 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 7.86-7.85 (t, *J*=6Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.38-6.36 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.85-4.82 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.27-3.25 (d, *J*=8Hz, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.6Hz, 3H), 2.17-2.15 (d, *J*=8Hz, 1H), 2.05-2.03 (d, *J*=8Hz, 1H), 1.86-1.84 (d, *J*=8.6Hz, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.41-1.38 (t, *J*=12.6Hz, 2H), 1.24-1.11 (m, 2H), 0.82 (s, 6H)。
I-958 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1027** **I-1028**	FR-a：MS (ES): *m/z* 498.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.03%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.38-6.35 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.32-3.25 (m, 5H), 3.11 (s, 2H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.91-1.64 (m, 6H), 1.41-1.35 (m, 1H), 0.83 (s, 6H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 498.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.51%，對掌性HPLC：99.42%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.38-6.35 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.30-3.25 (m, 5H), 3.12-3.11 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.91-1.64 (m, 6H), 1.41-1.35 (m, 1H), 0.83 (s, 6H)。

2.4. 合成N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-7-(甲基胺基)-5-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-818).



【1659】 合成化合物**1.0.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.0** (產率：45.00%)。MS (ES): *m/z* 345.10 $[M+H]^+$。

【1660】 合成化合物**1.2.** 使氬氣淨化穿過**1.1** (2.3g，6.7mmol，1.0eq)、**1.0** (3.0g，8.72mmol，1.3eq)及碳酸鈉(1.78g，16.75 mmol，2.5eq)於1,4二噁烷(100mL) 中之經攪拌溶液15分鐘。將[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.550g，0.67mmol，0.1eq)添加至其中且再淨化10分鐘。在100℃下攪拌反應6小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥

並減壓濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析法在20-25%乙酸乙酯/己烷中溶離純化合物進行純化，得到純**1.2** (2.1 g，59.82%)。MS (ES): *m/z* 527.51 $[M+H]^+$。

【1661】 合成化合物**1.3.** 將三氟乙酸(5.0 mL)添加至**1.2** (2.1g，3.99 mmol，1.0eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液並在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉溶液並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.3**. (1.69 g，99.41%)。MS (ES): *m/z* 427.51 $[M+H]^+$。

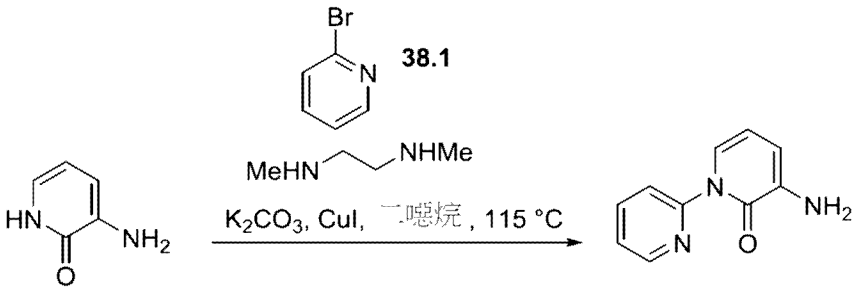
【1662】 合成化合物**1.5.** 在0℃下，將氫化鈉(0.225g，5.6mmol，4.0eq)逐份添加至**1.3** (0.600g，1.4mmol，1.0eq)於N-N-二甲基甲醯胺(12mL)中之溶液。在相同溫度下攪拌反應混合物20分鐘，添加**1.4** (0.635g，4.22mmol，1.2eq)並將混合物在室溫下攪拌6小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物藉由管柱層析法，在2-2.5%甲醇/二氯甲烷中溶離純化合物進行純化，得到純**1.5** (420 mg，55.26%)。MS (ES): *m/z* 540.51 $[M+H]^+$。

【1663】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.400g，0.744mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(20 mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.315g，7.44 mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應6小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。過濾產物並在真空下乾燥，得到純**1.6** (0.360g，94.47%)。MS(ES): *m/z* 512.2 $[M+H]^+$。

【1664】 合成化合物**1.7.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.7.**

(0.065g，55.72%)，MS (ES): 597.33 $[M+H]^+$。

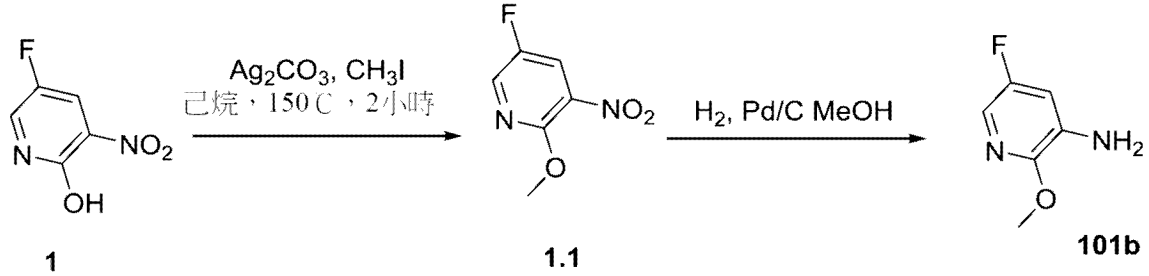
【1665】 合成化合物**I-818**：將**1.7** (0.065g，0.108mmol，1.0eq)於1.0ml二氯甲烷中之混合物冷卻至0℃並將三氟甲磺酸(1mL) 添加至其中且在相同溫度下攪拌混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用二氯甲烷濕磨進一步純化。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-818** (0.040g，72.49%)，MS (ES): *m/z* 507.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.81%，HPLC純度：98.08%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.90 (bs, 1H), 8.74-8.69 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 8.45-8.42 (t, *J*=3.6Hz, 2H), 8.35 (bs, 2H), 7.40 (bs, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.77 (bs, 3H), 4.11 (bs, 1H), 3.77 (bs, 3H), 3.66 (bs, 3H), 3.37 (bs, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.12-3.11 (d, *J*=4Hz, 3H), 0.88 (s, 6H)。



38 **101a**

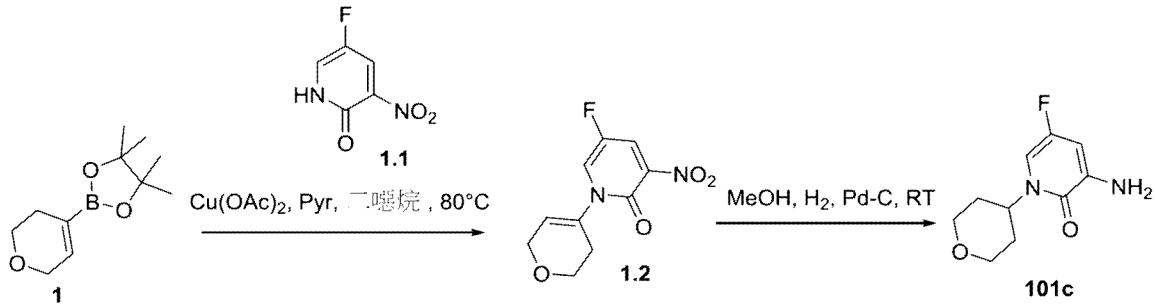
向**38** (2g，18.18mmol，1.0eq)於1, 4-二噁烷(40mL)中之溶液中添加**38.1** (7.2g，45.45mmol，2.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(7.5g，54.54mmol，3.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.640g，7.27mmol，0.4eq)及碘化銅(0.692g，3.636mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉

乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**101a** (2g，產率：58.82%)。MS (ES): *m/z* 188.20 $[M+H]^+$。



【1666】 合成化合物**1.1.** 在氮氣下，向**1** (1g，6.33mmol，1eq)於己烷(10mL)中之冷溶液中添加碳酸銀(3.50g，12.66mmol，2eq)，隨後添加碘甲烷(0.988g，6.96mmol，1.1eq)。在150℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在8%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (0.580g，53.27%)，MS(ES): *m/z* 173.12 $[M+H]^+$。

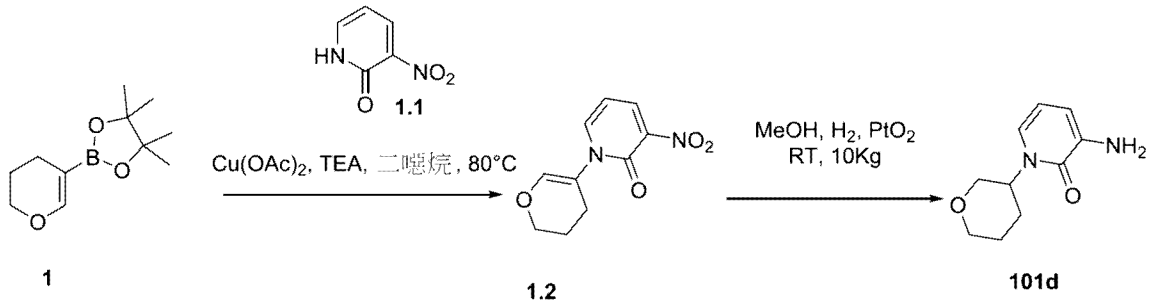
【1667】 合成化合物**101b.** 向**1.1** (0.580g，3.37mmol，1.0eq)於甲醇(6ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.150g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**101b** (0.400g，83.51%)。MS (ES): *m/z* 143.13 $[M+H]^+$。



【1668】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.500g，2.38mmol，1.0 eq)於1,4-二

噁烷(5mL)中之溶液中添加乙酸銅(0.432g，2.38mmol，1.0eq)、**1.1** (0.864g，5.47mmol，2.3eq)及吡啶(0.376g，4.76mmol，2.0eq)。在80℃下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.2** (0.140g，24.49%)。MS(ES): *m/z* 241.06 $[M+H]^+$。

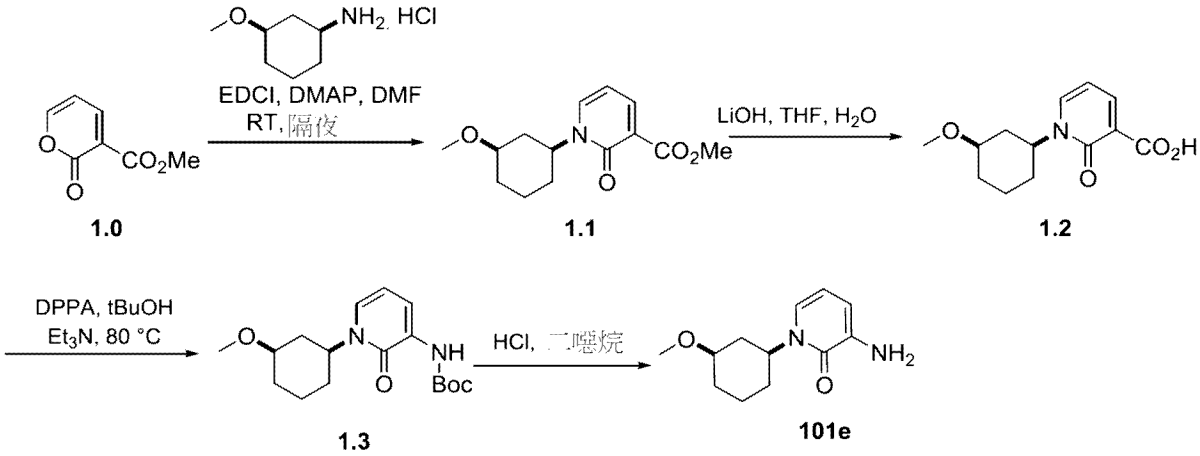
【1669】 合成化合物**101c.** 向**1.2** (0.140g，0.58mmol，1.0eq)於甲醇(3ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.080g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**101c.** (0.080g，64.67%)。MS (ES): *m/z* 231.10 $[M+H]^+$。



合成化合物**1.2**：向**1** (1.0g，4.76mmol，1.0 eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加乙酸銅(0.8g，4.76mmol，1.0eq)，將**1.1** (0.6g，11.81mmol，2.4eq)及三乙胺(1.3mL，9.52mmol，2.0eq)添加至反應混合物中並在80℃下攪拌16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.2** (0.360g，34.98%)。MS(ES): *m/z* 222.20 $[M+H]^+$。

【1670】 合成化合物**101d.** 向**1.2** (0.36g，1.6mmol，1.0eq)於甲醇

(15mL)中之溶液中添加二氧化鉀(0.2g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物5小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**101d** (0.8g，52.13%)。MS (ES): *m/z* 194.23 $[M+H]^+$。



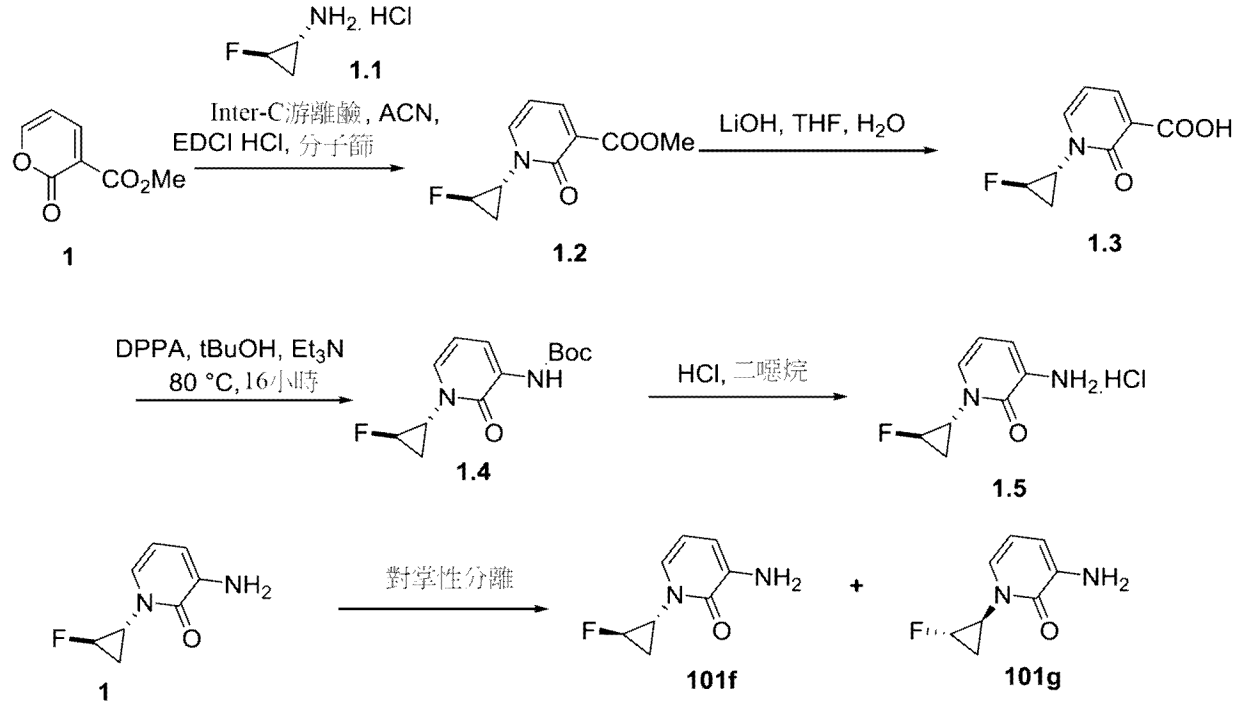
【1671】 合成化合物**1.1.** 向**1.0** (2.0g，12.98mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(60mL)中之溶液中添加順-3-甲氧基環己-1-胺鹽酸鹽(2.15g，12.98mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(3.23g，16.87mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.396g，3.24mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.1** (1.70g，產率：49.38%)。MS(ES): *m/z* 266.31 $[M+H]^+$。

【1672】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (0.800g，3.02mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(20mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.633g，15.1mmol，5.0eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至

約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.1** (0.500g，產率：65.99%)。MS(ES): *m/z*：252.28 $[M+H]^+$。

【1673】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.500g，1.99mmol，1.0eq)於第三丁醇中之溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(0.711g，2.58mmol，1.3eq)、三乙胺(0.342g，3.38mmol，1.7eq)。在90℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由combi flash，使用1.0% MeOH/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.3** (0.408g，產率：63.60%)。MS(ES): *m/z* 323.41 $[M+H]^+$。

【1674】 合成化合物**101e.** 向**1.3** (0.408g，1.27mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4-二噁烷溶液(7mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，殘餘物用乙醚濕磨，得到**101e** (0.272g，96.69%)。MS (ES): *m/z* 223.29 $[M+H]^+$。



合成化合物**1.2.** 向**1** (0.5g，3.24mmol，1.0 eq)於乙腈(10mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.395g，3.56mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應混合物30

分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.652g，4.21mmol，1.3eq)及分子篩。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (0.320g，46.71%)。MS(ES): *m/z* 212.07 $[M+H]^+$。

【1675】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.320g， 1.51mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(8mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.362g，15.1mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.265g，88.70%)。MS(ES): *m/z* 198.05 $[M+H]^+$。

【1676】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.265g，1.34mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.230g，2.27mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.478g，1.74mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.160g，44.37%)。MS(ES): *m/z* 269.13 $[M+H]^+$。

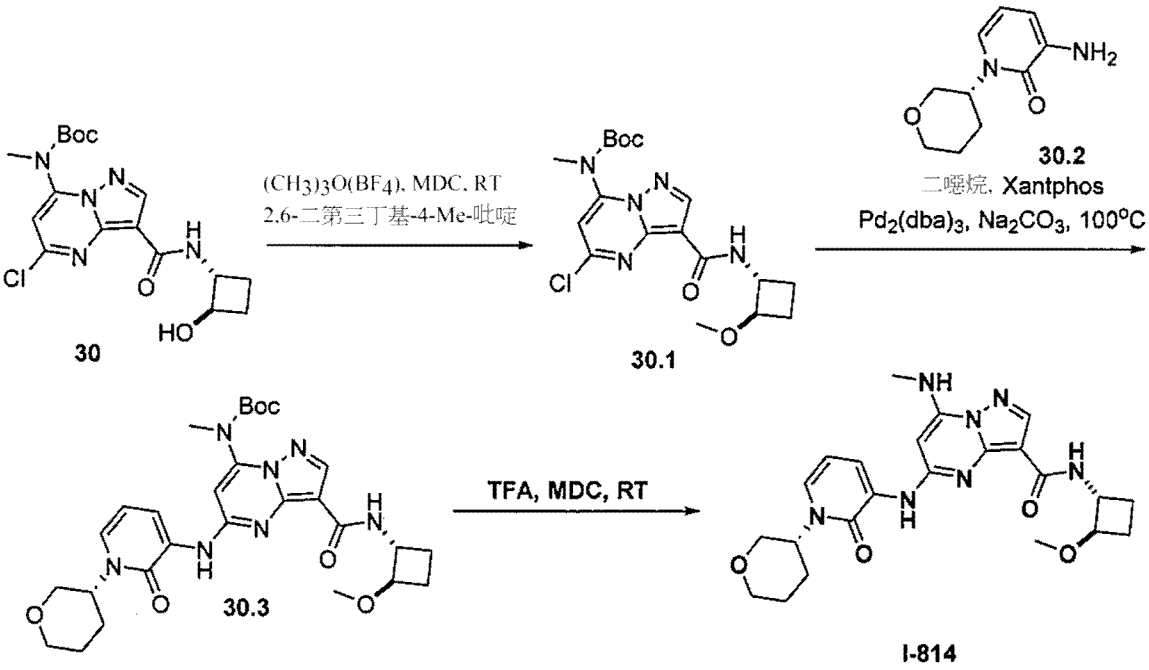
【1677】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (0.160g，0.59mmol，1eq)於二噁烷

(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**1.5.** (0.125g，98.33%)。MS(ES): *m/z* 205.05 $[M+HCl]^+$。

【1678】 合成化合物**101f**及**101g.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)且以DEA/甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**1**之異構體(0.420g)，得到純溶離份-1及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓蒸發，得到純**101f.** (0.190g)。MS(ES): *m/z* 169.07 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓蒸發，得到純**101g.** (0.180g)。MS(ES): *m/z* 169.07 $[M+H]^+$

實例102：合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含**N-(-2-**甲氧基環丁基**)**胺基羰基之化合物

102.1. 合成**N-(-2-**甲氧基環丁基**)-7-(**甲基胺基**)-5-((2-**側氧基**-1-((R)-**四氫**-2H-**哌喃**-3-**基**)-1,2-**二氫吡啶**-3-**基**)**胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-814).**



【1679】 合成化合物**30.** 化合物係根據**I-676**之實驗方案合成，得到**30.** (產率：52.83%)，MS (ES): *m/z* 396.14 $[M+H]^+$。

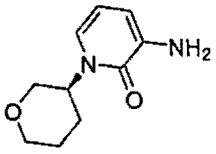
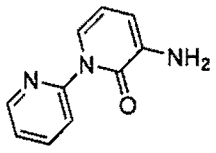
【1680】 合成化合物**30.1.** 向**30** (1.0g，2.52mmol，1eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液中添加三乙基氧鎓四氟硼酸鹽(0.957g，5.04mmol，2.0 eq)及2,6-二第三丁基-4-甲基吡啶(1.54g，7.56mmol，3.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**30.1.** (0.600g，產率：57.95%)。MS (ES): *m/z* 410.16 $[M+H]^+$。

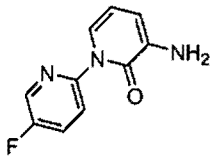
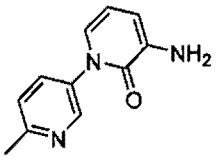
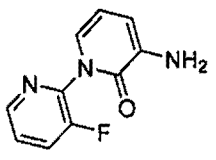
【1681】 合成化合物**30.3.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**30.3.** (0.150g，86.65%)，MS (ES): 568.28 $[M+H]^+$。

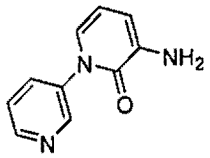
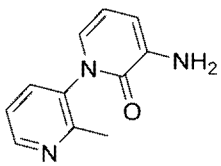
【1682】 合成化合物**I-814**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-814** (0.120g，97.13%)，MS (ES): *m/z* 468.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.92%，對掌性HPLC：49.46%，49.90%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.58-7.56 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.86 (bs, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.62-3.57 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.50-3.45 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.21 (bs, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.78 (bs, 2H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.25 (bs, 2H), 1.12-1.09 (m, 1H)。

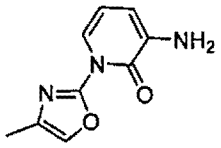
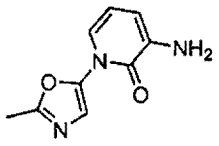
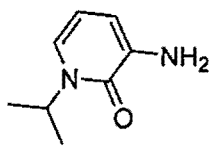
【1683】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**42**中。列出各化合物的對應於以上方案之**30.2**的中間物。

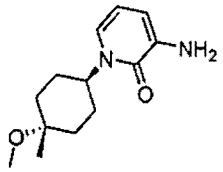
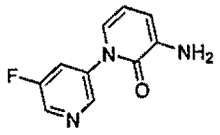
【1684】 表42

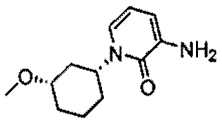
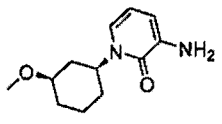
化合物	中間物	表徵資料
I-815		MS (ES): *m/z* 468.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.55%，HPLC純度：97.19%，對掌性HPLC：48.14%，50.77%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.57-7.56 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.34-4.30 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.87-3.83 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 3.71-3.69 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 3.61-3.56 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.48 (bs, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.99 (bs, 1H), 1.78-1.72 (m, 3H), 1.56-1.51 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 1.40-1.35 (t, *J*=9.6Hz, 2H), 1.25 (bs, 1H)。
I-816		MS (ES): *m/z* 461.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.84%，HPLC純度：93.86%，對掌性HPLC：47.78%，51.75%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.06 (s, 1H), 8.66 (bs, 1H), 8.36-8.34 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 1H), 8.05-8.04 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.88-7.86 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.64-7.62 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 6.47-6.44 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H)。

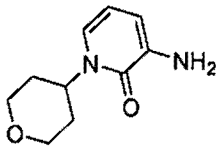
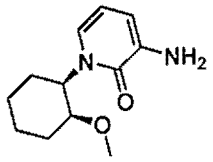
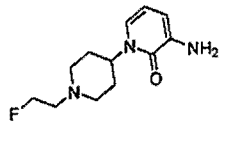
I-817		MS (ES): *m/z* 479.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.81%，對掌性HPLC：48.65%，48.75%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.06 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 8.36-8.34 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.60-7.59 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.48-6.44 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.18-3.17 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 1H)。
I-843		MS (ES): *m/z* 475.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.78%，HPLC純度：97.44%，對掌性HPLC：46.90%，46.26%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.04 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.38-8.36 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.90-7.88 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 6.44-6.41 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.37-4.33 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 3.76-3.74 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.91 (bs, 3H), 2.58 (bs, 3H), 1.57-1.52 (t, *J*=9.6Hz, 2H), 1.45-1.40 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 1.25 (bs, 1H)。
I-863		MS (ES): *m/z* 479.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.97%，對掌性HPLC：49.85%，49.96%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.08 (s, 1H), 8.53-8.52 (d,

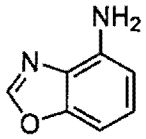
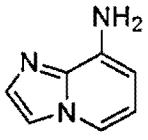
		J=4.4Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.50-6.47 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.36-4.32 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.25 (bs, 1H)。
I-864		MS (ES): *m/z* 461.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.07%，HPLC純度：98.52%，對掌性HPLC：49.65%，49.73%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.05 (s, 1H), 8.77-8.76 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.70-8.69 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 6.46-6.43 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.37-4.33 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.92-2.91(d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.25 (bs, 3H), 0.87 (bs, 1H)。
I-865		MS (ES): *m/z* 475.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.34%，HPLC純度：95.92%，對掌性HPLC：47.58%，50.32%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.03 (s, 1H), 8.48-8.47 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.36-7.35 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.46-6.43 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.38-4.34 (t,

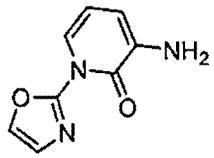
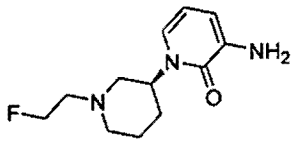
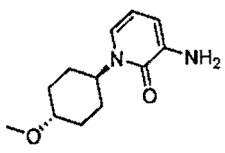
		J=8.4Hz, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.92-2.91(d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.15 (bs, 5H), 1.56-1.51 (m, 1H)。
I-890		MS (ES): *m/z* 465.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.44%，HPLC純度：97.42%，對掌性HPLC48.98%，48.93%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.11 (bs, 1H), 8.35-8.33 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.05 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.47-6.43 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.34-4.30 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.20 (bs, 3H), 1.54-1.50 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 1.41-1.36 (t, *J*=10Hz, 1H), 1.25 (bs, 1H), 1.12-1.09 (t, *J*=7.2Hz, 1H)。
I-895		MS (ES): *m/z* 464.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.17%，對掌性HPLC：49.18%，49.24%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.14 (s, 1H), 8.32-8.31 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.89-7.57 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.51-6.47 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.34-4.30 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.55-1.50 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 1.42-1.25 (m, 1H)。
I-917		MS (ES): *m/z* 426.70 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.47%，HPLC純度：95.39%，對掌性HPLC：46%，47%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.94

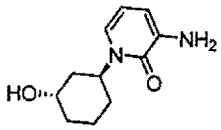
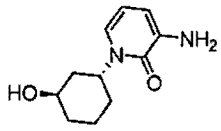
		(s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.09-8.07 (d, *J*=5.2Hz, 1H),7.94-7.93 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.36 (s, 6H)。
I-959		MS (ES): *m/z* 510.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.11%，對掌性HPLC：47.26%，52.74%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.92 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.33-6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.34-4.30 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.20 (s, 5H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.94 (bs, 3H), 1.88 (bs, 2H), 1.60-1.51(m, 3H), 1.40-1.35 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 1.24 (bs, 4H)。
I-984		MS (ES): *m/z* 479.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.50%，HPLC純度：95.14%，對掌性HPLC：49.43%，48.71%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.08 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.69 (bs, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 8.09-8.07 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.51-7.50 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.47-6.44 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H),

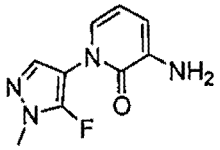
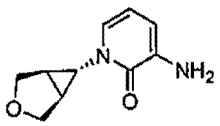
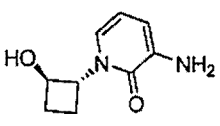
		3.17 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.19-2.06 (m, 3H), 1.40-1.34 (m, 1H)。
I-995		MS (ES): 496.57 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：96.17%，對掌性HPLC：50.13%，49.38%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09-8.06 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.87-4.81 (t, *J*=12.4Hz, 1H), 4.34-4.30 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.20 (bs, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.19-2.07 (m, 3H), 2.06 (s, 1H), 1.88-1.85 (d, *J*=13.6Hz, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.39-1.27 (m, 2H), 1.23 (bs, 1H)。
I-996		MS (ES): 496.62 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：96.18%，對掌性HPLC：49.00%，48.72%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08-8.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.34-6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.86-4.80 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.33-4.28 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.19 (bs, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.87-1.83 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 1.73 (bs, 1H), 1.67-1.57 (m, 3H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.23 (bs, 1H), 1.13 (bs, 1H)。

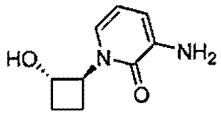
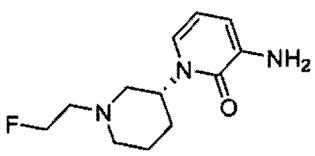
I-1014		MS (ES): *m/z* 468.57 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.40%，對掌性HPLC純度：48%，51%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=5.6Hz 1H), 8.21-8.20 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=*8.8*Hz, 1H), 7.97-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.52 (d, *J*=6.0Hz 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=*7.6*Hz 1H), 6.23 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.88-3.83(m, 1H), 3.72-3.69 (m,1H), 3.21-3.20 (d, *J*=2.8Hz, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz 3H), 2.16 (m, 2H), 2.38-2.36 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.25 (m, 1H)。
I-1037		MS (ES): 496.61 $[M+H]^+$ LCMS 純度：100%，HPLC純度：98.19%，對掌性HPLC：49.65, 49.73%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.32-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.16 (s, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.16-2.04 (m, 4H), 1.86 (bs, 1H), 1.39 (bs, 6H)。
I-1049		MS (ES): 513.72 $[M+H]^+$ LCMS 純度：100%，HPLC純度：97.03%，對掌性HPLC：49.13% 50.65%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H),

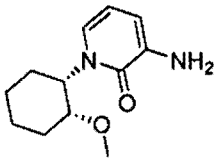
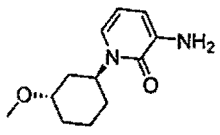
		7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.34-6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.64-4.62 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.52-4.50 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.08-3.05 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.74-2.71(t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.67-2.65 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.77 (bs, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.24 (bs, 1H), 1.12 (bs, 1H)。
I-1051		MS (ES): *m/z* 408.57 $[M+H]^+$，LCMS 純度：96%，HPLC 純度：98.16%，對掌性HPLC：50%，49%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.79 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.56-7.54 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.47-7.43 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.11-1.06 (m, 1H)。
I-1052		MS (ES): 407.27 $[M+H]^+$ LCMS 純度：97.11%，HPLC 純度：96.64%，對掌性 HPLC 純度：49.32%，50.67%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.62 (bs, 1H), 8.33-8.31 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.05 (bs, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.63 (bs, 1H), 6.91 (bs, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.64-3.62 (d,

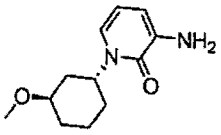
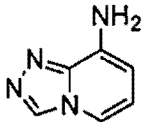
		J=7.2Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.95-2.94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.09 (bs, 2H), 1.54-1.49 (t, *J*=10.4Hz, 2H)。
I-1056		MS (ES): 451.30 $[M+H]^+$ LCMS 純度：98.39%，HPLC 純度：99.04%，對掌性HPLC：49.35%，50.20%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.12 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.53 (bs, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.49-6.45 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.24 (bs, 2H)。
I-1059		MS (ES): *m/z* 513.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.51%，HPLC純度：50.04%，49.13%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.94 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.61-7.60 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.09-7.08 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.84-6.82 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.32 (bs, 1H), 6.23 (bs, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.62 (bs, 1H), 4.50 (bs, 1H), 4.34-4.30 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 3.97 (bs, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.86 (bs, 1H), 2.66 (bs, 1H),2.36 (bs, 1H), 2.19-2.04 (m, 3H), 1.82 (bs, 2H), 1.56-1.51 (m, 3H)。
I-1062		MS (ES): 496.32 $[M+H]^+$ LCMS 純度：100%，HPLC純度：97.00%，對掌性HPLC純度：49.86%，49.01%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H),

		8.19 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.46-7.45 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.33-6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.71-3.68 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.77 (bs, 5H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 2H), 1.23 (bs, 2H)。
I-1063		MS (ES): *m/z* 482.70 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.29%，對掌性HPLC：49%，50%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.90 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, J=3.6Hz, 2H), 8.09-8.07 (d, *J*=9.2Hz, 1H),7.94-7.93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.19-2.05 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.44 (bs, 2H)。
I-1064		MS (ES): *m/z* 482.70 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.49%，HPLC純度：96.41%，對掌性HPLC：49%，49%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.90 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, J=3.6Hz, 2H), 8.09-8.07 (d, *J*=9.2Hz, 1H),7.94-7.93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.19-2.05 (m, 2H), 2.00-

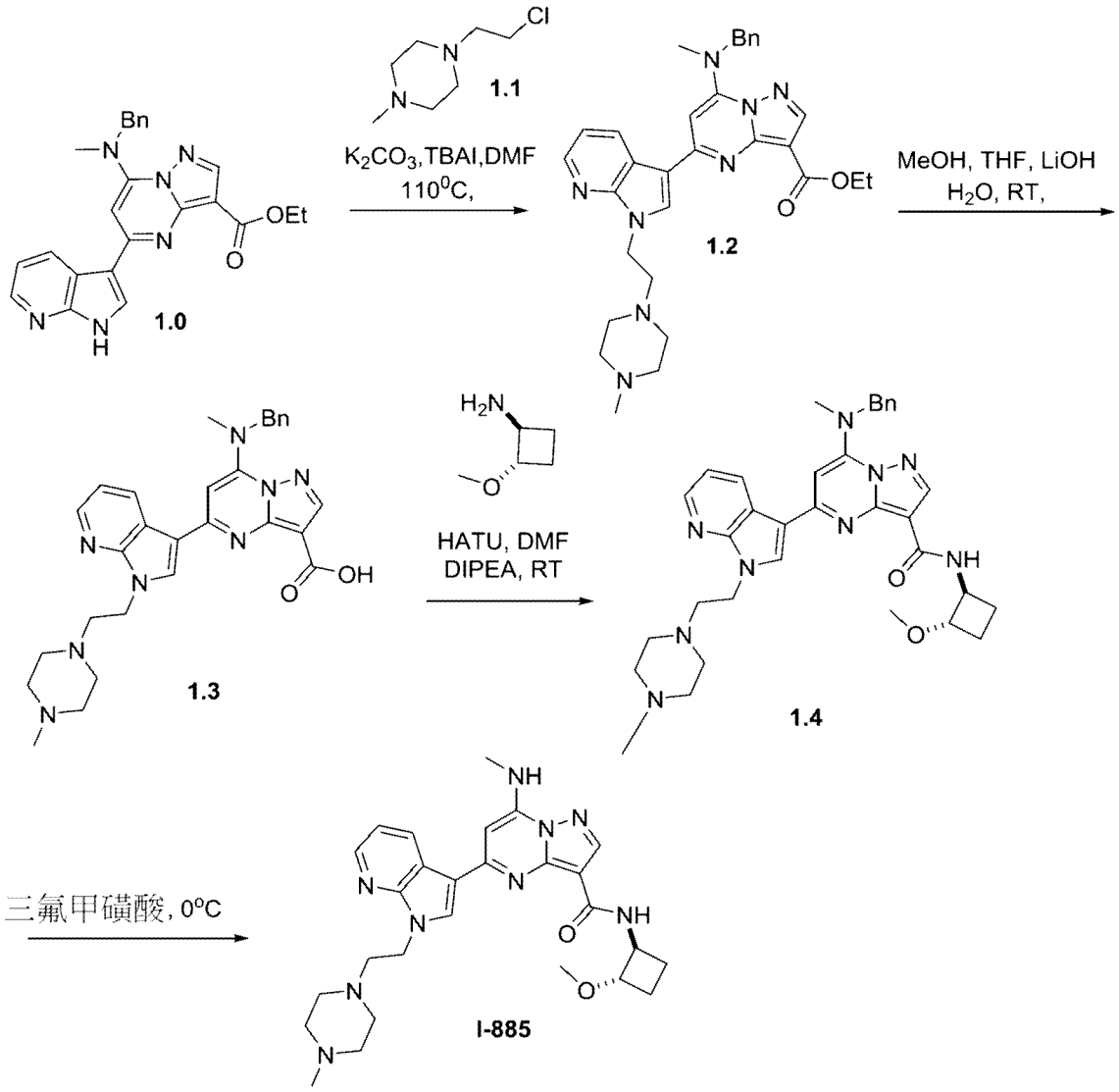
		1.93 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.44 (bs, 2H)。
I-1066		MS (ES): *m/z* 482.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.56%，對掌性HPLC：49.57%，50.26%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.05 (bs, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.76-7.75 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.39-7.37 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.41-6.37 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.80 (m, 3H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.23 (bs, 2H)。
I-1088		MS (ES): *m/z* 465.851 $[M+H]^+$，LCMS純度：99%，HPLC純度：97%，對掌性HPLC純度：50:49%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 8.07-8.05 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.34-7.33 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.28-6.26 (m, 1H), 6.24-6.21 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=5.2Hz , 3H), 2.29 (s, 2H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.42-1.32(m, 1H)。
I-1093		MS(ES): *m/z* 454.46 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：97.28%，對掌性HPLC：48.87%，51.12%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09-8.07

		(d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.64-5.63 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.14-2.04 (m, 3H), 1.63 (bs, 2H), 1.24 (bs, 2H)。
I-1094		MS(ES): *m/z* 454.62 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：98.40%，對掌性HPLC：48.93%，51.06%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.64-5.63 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.69 (bs, 4H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.24 (bs, 2H)。
I-1095		MS (ES): 513.62 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.19%，對掌性HPLC：49.75% 50.24%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08-8.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.93-7.91(d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.34-6.30 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.63-4.61 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.51-4.49 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz,

		3H), 2.83 (bs, 1H), 2.75-2.73 (t, *J*=4.4Hz, 1H), 2.68-2.65 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.22-2.16 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.14-2.00 (m, 3H), 1.77 (bs, 3H), 1.66 (bs, 1H), 1.42-1.38 (m, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H)。
I-1097		MS (ES): *m/z* 496.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.37%，HPLC純度：99.05%，對掌性HPLC：49.28%，49.87%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 8.89 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.39-7.92 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.32-6.29 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.91-4.88 (d, *J*=12.8Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.13-3.12 (d, *J*=3.2Hz, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.16-2.07 (m, 4H), 1.86 (s, 1H), 1.59-1.24 (m, 7H)。
I-1098		MS (ES): 496.67 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：97.68%，對掌性HPLC：49.20%，49.11%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07-8.06 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.34-6.31 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.12 (bs, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.71 (bs, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=8.4Hz, 3H), 2.14 (bs, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.35 (bs, 3H), 1.24 (bs, 3H), 0.88-0.85 (m, 1H)。

I-1099		MS (ES): *m/z* 496.70 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.72%，HPLC純度：97.69%，對掌性HPLC：49%，50%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.92 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 8.09-8.06 (d, *J*=9.2Hz, 1H),7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.49-7.84 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.34-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.20-2.20 (d, *J*=1.2Hz 3H), 2.16-2.03 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 3H), 1.40-1.31 (m, 3H)。
I-1102		MS (ES): *m/z* 408.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.54%，對掌性HPLC：48.03%，51.74%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.89 (s, 1H), 8.72-8.70 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.20-7.17 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.55 (bs, 1H), 1.23 (bs, 2H)。

102.2. 合成**N-(2-**甲氧基環丁基**)-7-(**甲基胺基**)-5-(1-(2-(4-**甲基哌嗪**-1-**基**)**乙基**)-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-885).**



【1685】 合成化合物**1.0.** 化合物係根據**I-653**之實驗方案**實例67**合成，得到**1.0** (0.500g，產率：90.55%)。MS (ES): *m/z* 427.48 $[M+H]^+$。

【1686】 合成化合物**1.2.** 向**1.0** (0.500g，1.17mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(5mL)中之溶液中添加1-(2-氯乙基)-4-甲基哌嗪(0.380g，2.34mmol，2.0eq)、碳酸鉀(0.485g，3.57mmol，3.0eq)，隨後添加碘化四丁基銨(0.043g，0.117mmol，0.1eq)。在110℃下攪拌反應48小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在52%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.184g，產

率：28.40%)，MS(ES): *m/z* 553.68 $[M+H]^+$。

【1687】 合成化合物**1.3**：向**1.2** (0.184g，0.332mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.069g，1.66 mmol，5.0eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3** (0.120g，產率：68.72%)。MS(ES): *m/z* 525.63 $[M+H]^+$。

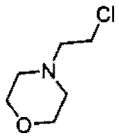
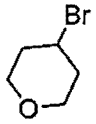
【1688】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.4.** (0.140g，75.53%)，MS (ES): 608.34 $[M+H]^+$。

【1689】 合成化合物**I-885**：將化合物**1.4** (0.140g，0.23mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(5mL)中。將三氟甲磺酸(1mL)添加至冷卻之反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**I-885** (0.103g，產率：86.38%)。MS(ES): *m/z* 518.72 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.18%，HPLC純度：96.58%，對掌性HPLC：49.57%，47.97%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.76 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.52-4.48 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 4.41-4.37 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.12-3.10 (d, *J*=5.2Hz, 3H), 2.85-2.82 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 1.34 (bs,

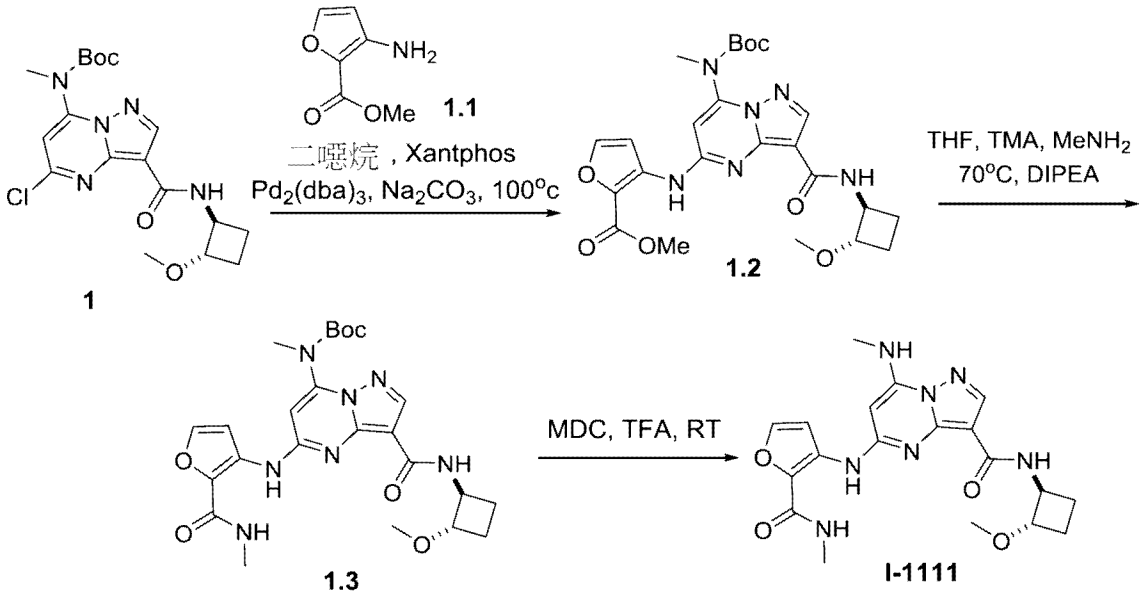
4H), 2.18 (s, 6H), 1.63-1.56 (m, 3H), 0.87-0.85 (m, 2H)。

【1690】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**43**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.1**的中間物。

【1691】 表**43**

化合物	中間物	表徵資料
I-886		MS (ES): *m/z* 505.27[M+H]$^+$，LCMS純度：97.48%，HPLC純度：96.18%，對掌性HPLC: 48.61%，49.47%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.77-8.76 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30-8.29 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.53-4.50 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 4.43-4.39 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.55 (bs, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.11-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.85-2.81 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.24 (bs, 3H), 0.87-0.84 (m, 2H)。
I-1065		MS (ES): *m/z* 476.67 [M+H]$^+$，LCMS純度：99.50%，HPLC純度：97.91%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.80-8.78 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.53-8.51 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.43-8.42 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27-8.26 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.85-3.81(m, 1H), 3.66-3.61 (t, *J*=11.6Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.23-2.14 (m, 4H), 2.03-2.00 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 3H)。

102.3. 合成**N-(2-**甲氧基環丁基**)-7-(**甲基胺基**)-5-((2-(**甲基胺甲醯基**)**呋喃**-3-**基**)**胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-1111).**



【1692】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-814**之實驗方案實例**30**合成，得到**1.** (產率：57.95%)，MS (ES): *m/z* 410.16 $[M+H]^+$。

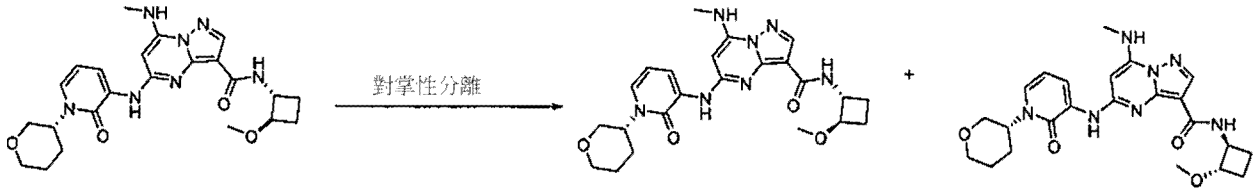
【1693】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.2.** (0.190g，產率：60.54%)。MS (ES): *m/z* 515.22 $[M+H]^+$。

【1694】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.190g，0.36mmol，1.0eq)於四氫呋喃(3mL)中之溶液中添加三甲基胺(0.047g，0.81mmol，1.5eq)、甲胺(0.025g，0.81mmol，1.5eq)及N,N-二異丙基乙胺(0.092g，0.72mmol，2eq)。在70℃下攪拌反應4小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.3%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.150g，79.10%)。MS(ES): *m/z* 514.24 $[M+H]^+$。

【1695】 合成化合物**I-1111**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1111** (0.120g，99.37%)，MS (ES): *m/z* 414.25 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.66%，對掌性HPLC：49.93%，49.84%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.36 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=4.4Hz, 1H),

8.21 (s, 1H), 8.12-8.09 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.01-8.00 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.40 (bs, 1H), 6.00 (bs,1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.74-3.68 (m,1H), 3.21 (s, 3H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.79-2.78 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.24 (bs, 1H)。

102.4. N-(-2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-1-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-814)之對掌性分離.



【1696】使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)及含0.1% DEA之MEOH (70-30)分離**I-814**之異構體(0.12g)，**I-902**及**I-903**，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.025g)。MS(ES): *m/z* 468.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.58%，HPLC純度：99.24%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.28-8.26 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.50-3.45 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17-1.97 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 1H)。

【1697】FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.026g)。MS(ES):

m/z 468.23 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.27%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.57-7.56 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.50-3.45 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.16-1.97 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 1H)。

【1698】藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表44**中。

【1699】表**44**

化合物	異構體	表徵資料
I-815	**I-876** **I-877**	FR-a：MS(ES): *m/z* 468.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.91%，對掌性HPLC純度：98.87%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 6.36-6.33 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.22-1.98 (m, 3H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.42-1.24 (m, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 468.71 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.85%，HPLC純度：99.04%，對掌性HPLC純度：98.53%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.22-1.98 (m, 3H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.42-1.25 (m, 3H)。

I-816	**I-908** **I-909**	FR-a：MS(ES): *m/z* 461.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.70%，HPLC純度：99.53%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.65-7.63 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.48-6.45 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.76-3.74 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 461.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.64%，HPLC純度：95.06%，對掌性HPLC純度：98.21%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.66-8.65 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34-8.32 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15-8.12 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 8.08-8.04 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.63-7.61(d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 6.48-6.45 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H)。
I-817 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-926** **I-927**	FR-a：MS (ES): *m/z* 479.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.13%，HPLC純度：98.03%，對掌性HPLC：99.05%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36-8.34 (d, *J*=6.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.05-8.04 (t, *J*=4.8Hz,1H), 7.97 (s, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.48-6.46 (d, J=8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.36-4.34 (t, J=8.5Hz, 1H), 3.75-3.73 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.1-2.06 (m, 2H), 1.56-1.54 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.43-1.35 (m, 1H), 1.24 (bs, 1H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 479.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.60 對掌性HPLC：99.08%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 8.36-8.34 (d, *J*=6.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.05-8.04 (t, *J*=4.8Hz,1H), 7.97 (s, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.48-6.46 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.36-4.34 (t, *J*=8.5Hz, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.1-2.06 (m, 2H), 1.56-1.54 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.43-1.35 (m, 1H), 1.24 (bs, 1H)。
I-843 (當7位之甲基胺基	**I-973** **I-974**	FR-a：MS(ES): *m/z* 475.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.05%，對掌性HPLC純度：99.89%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.35-8.32 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H),

經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)		8.06-8.00 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 3H), 6.45-6.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.32-4.30 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.73-3.71 (d, J=8Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.93-2.91 (d, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.52-1.50 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.38-1.35 (t, *J*=12Hz, 1H), 1.27-1.25 (d, *J*=8Hz, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 475.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.17%，對掌性HPLC純度：96.45%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.10(s, 1H), 8.35-8.33 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 3H), 7.51-7.49(m, 3H), 6.45-6.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.31-4.29 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.72-3.70 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.93-2.91 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.20(s, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.52-1.50 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.38-1.35 (t, *J*=12Hz, 1H), 1.27-1.25 (d, *J*=8Hz, 1H)。
I-863 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-904** **I-905**	FR-a：MS (ES): *m/z* 479.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.30%，對掌性HPLC：98.50，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09-8.06 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 6.50-6.48 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.36-4.34 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.25 (s, 1H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 479.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.33%，HPLC純度：98.61%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09-8.06 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 6.50-6.48 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.36-4.34 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.25 (s, 1H)。
I-864	**I-922** **I-923**	FR-a：MS(ES): *m/z* 461.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：99.19%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.77-8.76 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 8.70-8.69 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.23 (s,

		1H), 8.10-8.08 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.48-7.47 (m, 1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.60-1.38 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 461.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.91%，對掌性HPLC純度：95.44%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70-8.69 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.48-7.47 (m, 1H), 6.46-6.43 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 1.57-1.35 (m, 2H)。
I-865 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-924** **I-925**	FR-a：MS (ES): *m/z* 475.76 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.44%，HPLC純度：97.44%，對掌性HPLC：99.82%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.48-8.47 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.37-7.35 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.46-6.44 (t, J=7Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.23-3.22 (d, *J*=4.6Hz, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.6Hz, 3H), 2.1-2.06 (m, 2H), 1.56-1.54 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.24 (s, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 475.71 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.81%，HPLC純度：97.42%，對掌性HPLC：99.15%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.48-8.47 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.37-7.35 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.46-6.44 (t, J=7Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.23-3.22 (d, *J*=4.6Hz, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.6Hz, 3H), 2.1-2.06 (m, 2H), 1.56-1.54 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.24 (s, 2H)。
I-885	**I-952** **I-953**	FR-a：MS(ES): *m/z* 518.99 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.12%，HPLC純度：96.78%，對掌性HPLC純度：99.11%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.82-8.80 (m, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.36 (s,

		1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.60-4.51 (m, 3H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.97-2.95 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 4H), 1.73-1.61 (m, 4H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 518.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.22%，HPLC純度：96.64%，對掌性HPLC純度：95.79%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.82-8.80 (m, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.60-4.51 (m, 3H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.97-2.95 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 4H), 1.73-1.61 (m, 4H)。
I-890 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-975** **I-976**	FR-a：MS(ES): *m/z* 465.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.05%，對掌性HPLC純度：99.89%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.34-8.33 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 6.47-6.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.33-4.29 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.72-3.70 (d, J=8Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.54-1.49 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.40-1.35 (t, *J*=12Hz, 1H), 1.27-1.24 (d, *J*=8Hz, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 465.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.17%，對掌性HPLC純度：96.45%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.10 (s, 1H), 8.34-8.33 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 6.47-6.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.33-4.29 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.27-1.25 (d, *J*=8Hz, 1H)。
I-895 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1074** **I-1075**	FR-a：MS (ES): *m/z* 465.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.71%，HPLC純度：96.10%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.14 (s, 1H), 8.32-8.31 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=0.8Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.51-6.47 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.34-4.30 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.42-1.25 (m, 1H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 465.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.98%，HPLC純度：95.32%，對掌性HPLC：99.73%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.14 (s, 1H), 8.32-8.31 (d, *J*=7.2Hz, 1H),

		8.22 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.51-6.47 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.55-1.47 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 1.42-1.25 (m, 1H)。
I-917	**I-979** **I-980**	FR-a：MS(ES): *m/z* 426.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.03%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.09-8.07 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 3.73-3.68 (q, *J*=7.6Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 7H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 426.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.99%，HPLC純度：97.52%，對掌性HPLC純度：99.10%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 8.09-8.07 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 7H)。
I-959 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1105** **I-1106**	FR-a：MS (ES): *m/z* 510.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.33%，HPLC純度：95.90%，對掌性HPLC：97.91%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.58-7.57 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.32-6.29 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.33-4.29 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.94 (bs, 3H), 1.88 (bs, 2H), 1.60-1.51(m, 3H), 1.40-1.35 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 1.24 (bs, 4H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 510.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.92%，HPLC純度：95.82%，對掌性HPLC：97.23%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.58-7.57 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21

		(s, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.33-4.29 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.94 (bs, 3H), 1.88 (bs, 2H), 1.60-1.51(m, 3H), 1.40-1.35 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 1.24 (bs, 4H)。
I-984	**I-1084** **I-1085**	FR-a：MS(ES): *m/z* 479.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.50%，HPLC純度：95.98%，對掌性HPLC純度：99.31%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.10-8.08 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.47-6.44 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.37-4.33 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.57-1.40 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 479.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.53%，HPLC純度：97.41%，對掌性HPLC純度：95.64%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.07 (s, 1H), 8.75-8.74 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38-8.37 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 8.09-8.07 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.46-6.43 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.35-4.31 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 3.75-3.73 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H)。
I-995 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1082** **I-1083**	FR-a：MS (ES): *m/z* 496.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.20%，對掌性HPLC：98.30%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 8.08-8.06 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.88-4.82 (t, *J*=12.0Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.92-2.91 (t, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-2.03 (m, 4H), 1.92-1.11 (m, 8H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 496.26 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.38%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 8.08-8.06 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.35-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.34-

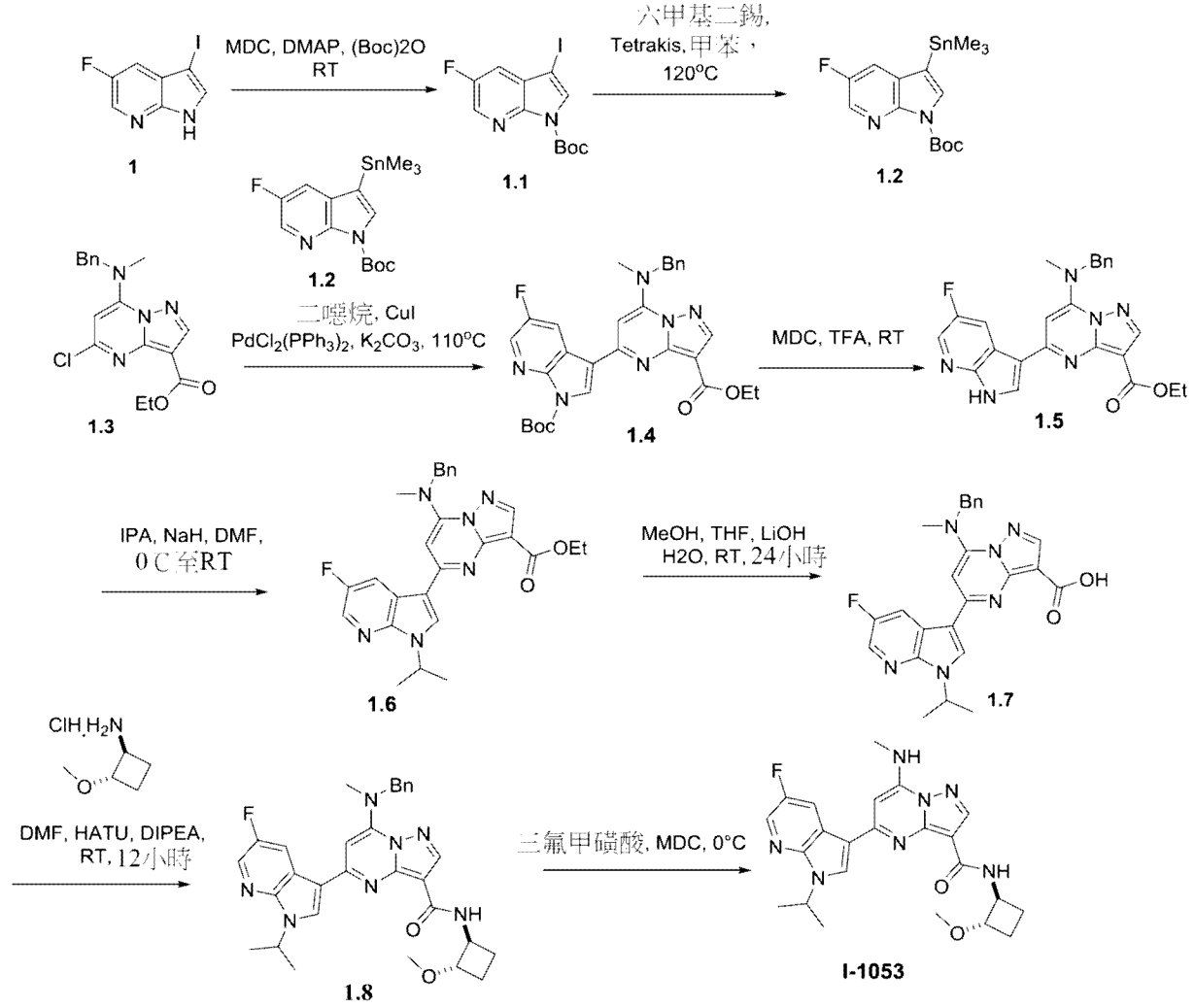
		4.30 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.93-2.91 (t, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-2.03 (m, 4H), 1.92-1.11 (m, 8H)。
I-996	**I-1125** **I-1126**	FR-a：MS (ES): *m/z* 496.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.87%，HPLC純度：97.07%，對掌性HPLC：97.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.35-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.88-4.82 (t, *J*=12.0Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.87-1.83 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 1.73 (bs, 1H), 1.67-1.57 (m, 3H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.23 (bs, 1H), 1.13 (bs, 1H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 496.72 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.88%，對掌性HPLC：99.37%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09-8.06 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.88-4.82 (t, *J*=12.0Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.797-3.68 (m, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.87-1.83 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 1.73 (bs, 1H), 1.67-1.57 (m, 3H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.23 (bs, 1H), 1.13 (bs, 1H)。
I-1037	**I-1127** **I-1128**	FR-a：MS (ES): *m/z* 496.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.50%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.09 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.32-6.31 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.91 (bs, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.13 (s, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.13-2.11 (m, 4H), 1.86 (bs, 1H), 1.39 (bs, 6H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 496.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.22%，HPLC純度：98.48%，對掌性HPLC：99.37%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12-8.09 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.32-6.29 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.91 (bs, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.19 (s, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.13-2.11 (m, 4H), 1.86 (bs, 1H), 1.39 (bs, 6H)。

	I-1057 **I-1058** (當7位之甲基胺基經 Boc 保護時對掌性分離，隨後移除 Boc)	FR-a：MS(ES): *m/z* 482.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.4%，對掌性HPLC純度：97.9%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*= 6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, *J*= 9.2Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 6.31-6.28 (t, *J*= 7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.85-4.81 (d, *J*= 12.8Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.97 (bs, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.93-2.91 (m, 3H), 2.21-2.06 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 3H), 1.56-1.42 (m, 2H),1.42-1.35 (m, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 482.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.40%，HPLC純度：97.90%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*= 6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, *J*= 9.2Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 6.31-6.28 (t, *J*= 7.2Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.85-4.81 (d, *J*= 12.8Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.97 (bs, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.93-2.91 (m, 3H), 2.21-2.06 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 3H), 1.56-1.42 (m, 2H),1.42-1.35 (m, 1H)。
I-1049	**I-1117** **I-1118**	FR-a：MS(ES): *m/z* 513.60 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.53%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.34-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.7349633-3.41 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.17-1.94 (m, 4H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 513.60 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.29%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.34-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.73-3.41 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.17-1.94 (m, 4H), 1.80-1.78 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H)。

I-1051	**I-1115**	FR-a：MS(ES): *m/z* 408.25 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.67%，HPLC純度：96.58%，對掌性HPLC純度：96.0%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.78 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.56-7.54 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.47-7.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.36 (bs, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.95-2.94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 3H)。
I-1053	**I-1131**	FR-a：MS(ES): *m/z* 452.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.00%，HPLC純度：96.58%，對掌性HPLC純度：98.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 8.44-8.39 (m, 2H), 8.30-8.29 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13-3.12 (d, *J*=5.2Hz, 3H), 2.19-2.17 (d, *J*=8Hz, 1H), 2.08-2.06 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.24 (bs, 2H)。
I-1064（當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc）	**I-1129** **I-1130**	FR-a：MS (ES): *m/z* 482.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.01%，HPLC純度：95.09%，對掌性HPLC：96.59%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 8.09-8.07 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.48-7.47 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.32-5.26 (t, *J*=12.0Hz, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 482.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.10%，HPLC純度：97.06%，對掌性HPLC：99.08%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 8.09-8.07 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.48-7.47 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.33-6.29 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.32-5.26 (t, *J*=12.0Hz, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H)。
I-1088	**I-1100** **I-1101**	FR-a：MS(ES): *m/z* 465.51 $[M-H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.74%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 8.08-8.06 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.34-7.33 (d, *J*=6.4Hz,

		1H), 6.28-6.24 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.02-3.99 (d, J=8.4 2H), 3.75-3.73 (m, 2H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.16 (s , 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.34 (s, 2H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.55-1.50(m, 1H), 1.39-1.34(m, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 465.51 $[M-H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.52%，對掌性HPLC純度：99.63%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 8.07-8.05 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 3H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 4H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.15-1.99 (m , 2H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.40-1.33(m, 1H)。

102.5. 合成5-(5-氟-1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1S,2S)-2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1053)



【1700】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (0.7g，2.67mmol，1eq)於二氯甲烷(7mL)中之溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(0.015g，0.13mmol，0.05 eq)及三乙胺(0.809g，8.01mmol，3eq)。在0℃下添加二碳酸二第三丁酯(0.638g，2.93mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.1.** (0.650g，產率：67.19%)。MS (ES): *m/z* 361.99 $[M-H]^+$。

【1701】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (0.650g，1.79mmol，1.0eq)及六甲基二錫(2.3g,7.16 mmol，4.0eq)於甲苯(39mL)中之脫氣溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.196 g，0.17mmol，0.1eq)並在N_2下，在120℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.2.** (0.5g，產率：69.81%)。MS (ES): *m/z* 400.06 $[M+H]^+$。

【1702】 合成化合物**1.3.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.3.** (產率：45%), MS(ES): *m/z* 345.10 $[M+ H]^+$。

【1703】 合成化合物**1.4.** 使氬氣淨化穿過**1.3** (3.5g，1.16mmol，1.0eq)、**1.2** (0.696g，1.74 mmol，1.5eq)及碳酸鉀(0.4g，2.9mmol，2.5eq)於1,4-二噁烷(8ml)中之攪拌溶液15分鐘。將碘化銅(I)(0.043g，0.23mmol，0.2eq)及雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化(0.077mg，0.11mmol，0.1eq)添加至其中且再淨化10分鐘。在110℃下攪拌反應6小時。反應完成

後，反應混合物倒於水上並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.4.** (0.4g，63.31%)。MS (ES): *m/z* 545.23 $[M+H]^+$。

【1704】 合成化合物**1.5.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**1.5.** (0.310g，94.96%)，MS (ES): 445.17 $[M+ H]^+$。

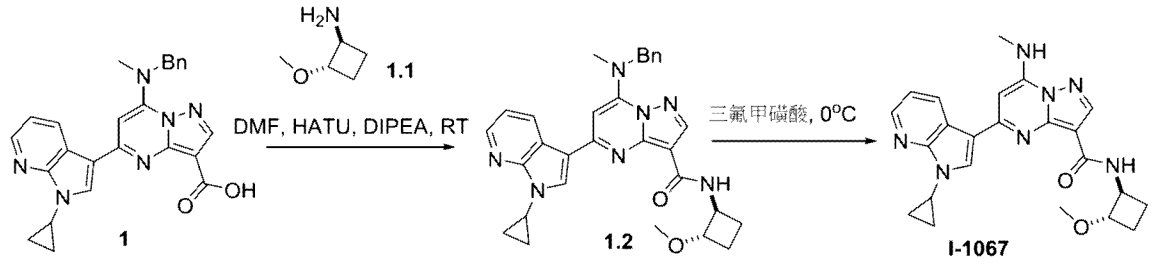
【1705】 合成化合物**1.6.** 在0℃下，向**1.5** (0.310g，0.69mmol，1eq)於二甲基甲醯胺(3mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.033g，1.38mmol，2eq)。將異丙醇(0.053mg，0.89mmol，1.3eq)添加至其中並在室溫下攪拌1小時。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由10%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到**1.6.** (0.262g，產率：77.21%)。MS (ES): *m/z* 487.22 $[M+H]^+$。

【1706】 合成化合物**1.7.** 向**1.6** (0.262g， 0.53mmol，1.0eq)於甲醇:四氫呋喃:水(5mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.127g，5.3mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應24小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.7.** (0.2g，81.01%)。MS(ES): *m/z* 459.19 $[M+H]^+$。

【1707】 合成化合物**1.8** ：化合物係根據A之通用程序合成，得到**1.8** (0.13, 55.05%)。MS(ES): m/z 542.19 $[M+H]^+$。

【1708】 合成化合物**I-1053**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1053** (0.021g，83.97%)，MS (ES): *m/z* 452.21 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.41%，HPLC純度：95.89%，對掌性HPLC：50.82%，49.17%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 8.91 (s, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 8.44-8.39 (m, 2H), 8.30-8.29 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13-3.12 (d, *J*=5.2Hz, 3H), 2.19-2.17 (d, *J*=8Hz, 1H), 2.08-2.06 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.24 (s, 2H)。

102.6. 合成**5-(1-環丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-(2-甲氧基環丁基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1067).**

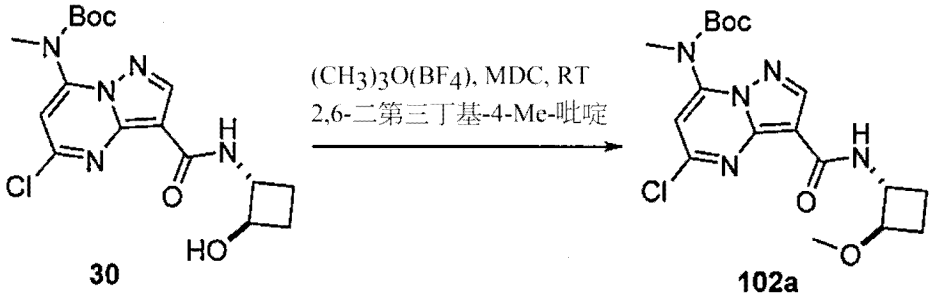


【1709】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-960**之實驗方案**實例78**合成，得到**1.** (產率：78.96%)，MS (ES): *m/z* 439.18 $[M+H]^+$。

【1710】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.145g，64.15%)，MS (ES): 522.26 $[M+H]^+$。

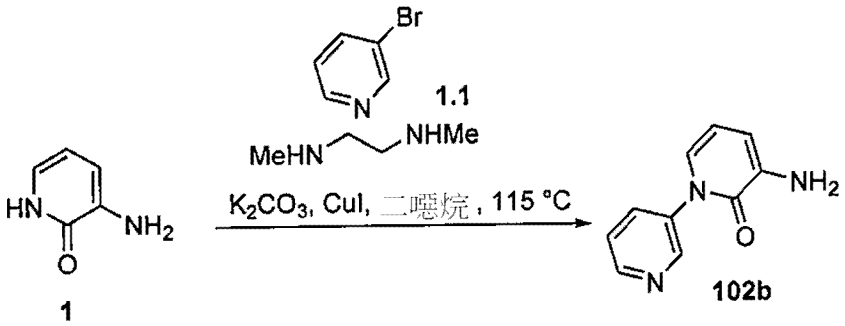
【1711】 合成化合物**I-1067**：將**1.2** (0.145g，0.27mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)中之溶液中冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(1mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-1067** (0.100g，83.37%)，MS (ES): *m/z* 432.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純

度：95.35%，對掌性HPLC：50.23%，49.46%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.78-8.76 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.45-8.44 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26-8.25 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.12-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.23-2.12 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 3H), 1.24 (bs, 3H)。



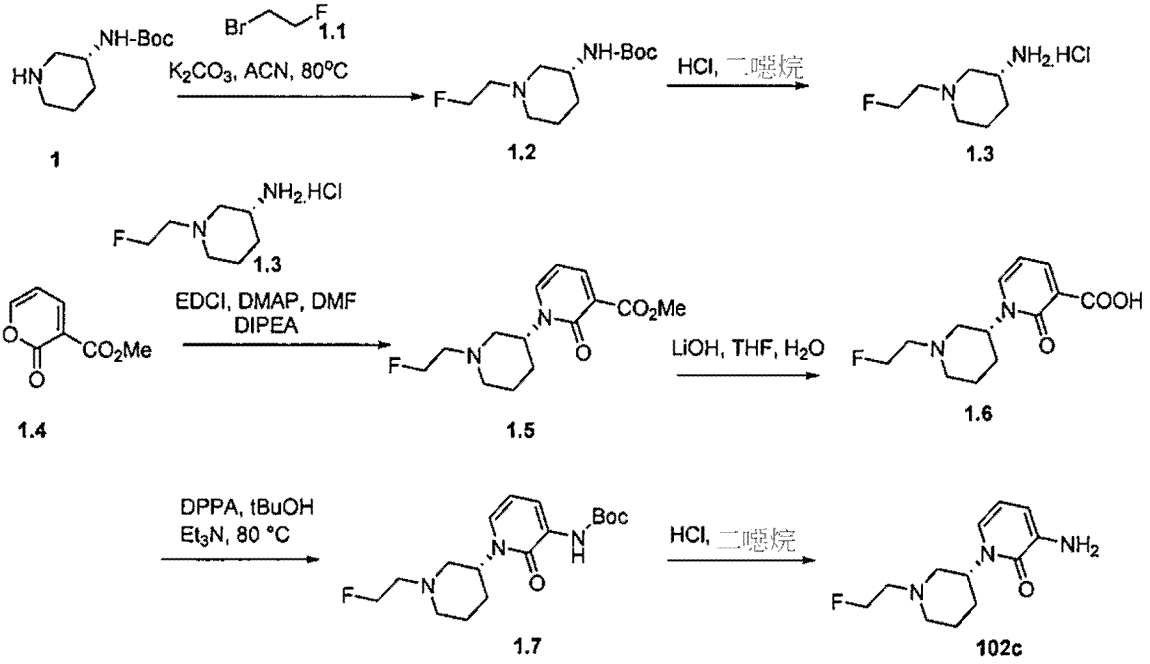
【1712】 合成化合物**30.** 化合物係根據**I-676**之實驗方案**實例29**合成，得到**30.** (產率：52.83%)，MS (ES): *m/z* 396.14 $[M+H]^+$。

【1713】 合成化合物**102a.** 向**30** (1.0g，2.52mmol，1eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液中添加三乙基氧鎓四氟硼酸鹽(0.957g，5.04mmol，2.0 eq)及2,6-二第三丁基-4-甲基吡啶(1.54g，7.56mmol，3.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**102a.** (0.600g，產率：57.95%)。MS (ES): *m/z* 410.16 $[M+H]^+$。



【1714】 合成化合物**102b.** 向**1.** (2.0g，18.16mmol，1eq)及**1.1**

(3.15g，19.97mmol，1.1eq)於1,4-二噁烷(90mL)中之溶液中添加碳酸鉀(5.0g，36.32mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.691g，3.63mmol，0.2eq)及N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.639g，7.26mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**102b.** (0.8g，23.53%)。MS(ES): *m/z* 188.08 $[M+H]^+$。



【1715】 合成化合物**1.2.** 在0℃下，向**1** (2.0g，10.0mmol，1.0eq)及**1.1** (1.5g，12.0mmol，1.2eq)於乙腈(60mL)中之冷溶液中添加碳酸鉀(3.4g，25mmol，2.5eq)。在80℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2.** (1.7g，69.11%)。MS (ES): *m/z* 247.18 $[M+H]^+$。

【1716】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (1.7g，6.90mmol，1eq)於二噁烷(35mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(70mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**1.3.** (1.5g，95.19%)。MS(ES): *m/z* 183.10 $[M+HCl]^+$。

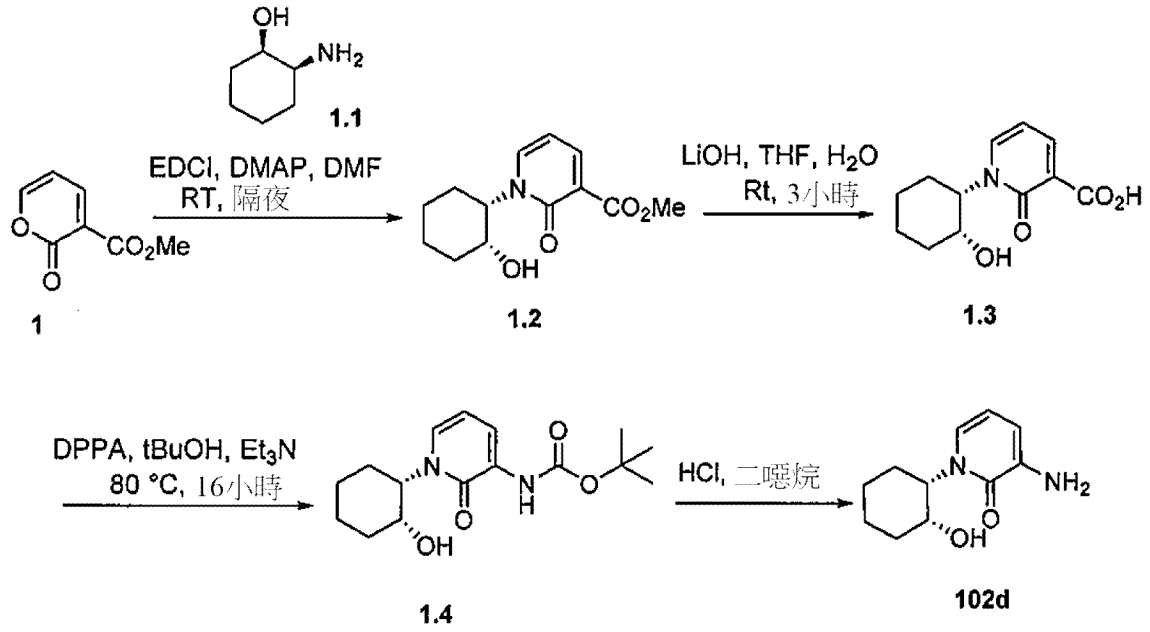
【1717】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (1.5g，9.73mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(18mL)中之冷溶液中添加**1.3** (1.7g，9.73mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.9g，12.64mmol，1.3eq)、4-二甲基胺基吡啶(0.236g，1.94mmol，0.2eq)及N,N-二異丙基乙胺(0.878g，6.81mmol，0.7eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.5.** (0.710g，25.84%)。MS(ES): *m/z* 283.14 $[M+H]^+$。

【1718】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.710g， 2.51mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(10mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.602g，25.1mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.6.** (0.455g，67.44%)。MS(ES): *m/z* 269.13 $[M+H]^+$。

【1719】 合成化合物**1.7.** 在氮氣下，向**1.6** (0.455g，1.69mmol，

1.0eq)於第三丁醇(8mL)中之溶液中添加三乙胺(0.290g，2.87mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.604g，2.19mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.7.** (0.210g，36.48%)。MS(ES): *m/z* 340.20[M+H]$^+$。

【1720】 合成化合物**102c.** 向**1.7** (0.210g，0.61mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(8mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，將殘餘物與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌，用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**102c.** (0.160g，產率：94.56%)，MS (ES): *m/z* 240.15 [M+H]$^+$。



【1721】 合成化合物**1.2.** 在0℃下，在氬氣下向**1.1** (5.0g，32.47 mmol，1.0eq)於*N,N*-二甲基甲醯胺(50mL)中之經攪拌溶液中一次性添加**1**

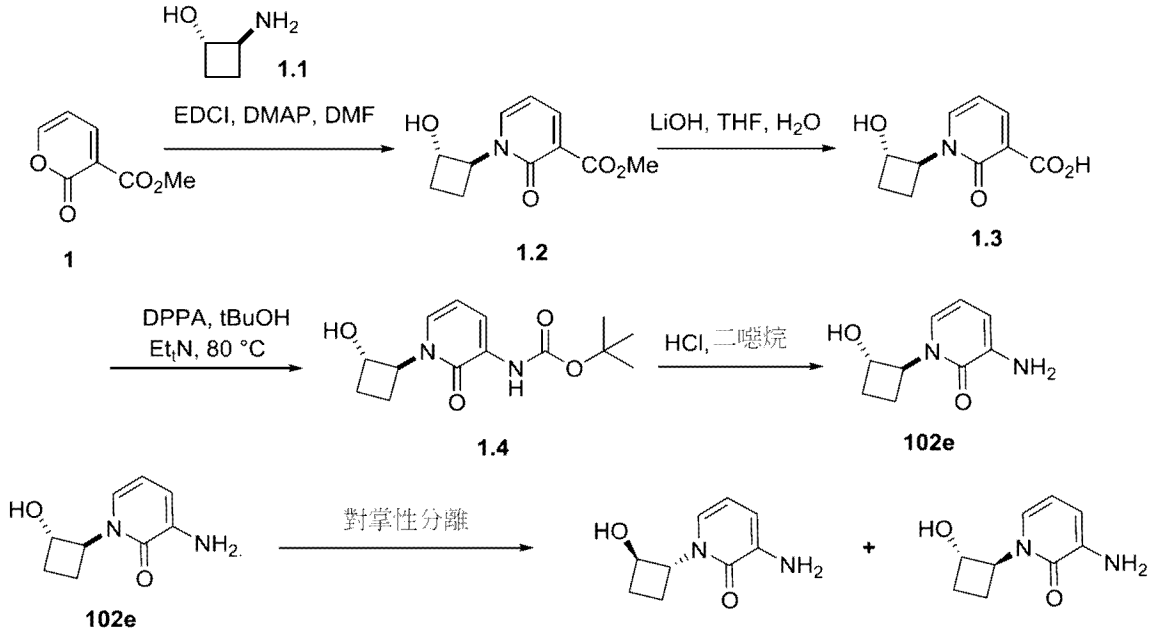
(5.0g，32.47 mmol，1.0eq)，隨後添加二異丙基乙胺(6.3g，48.71 mmol，1.5eq)並在0℃下攪拌反應混合物3小時。在氬氣下添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(8.1g，42.21 mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(1.0g，8.11 mmol，0.25eq)並在室溫下攪拌反應混合物隔夜。減壓濃縮反應混合物且殘餘物藉由管柱層析法純化且化合物在1.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.2** (4.3g，52.76%)。MS(ES): *m/z* 252.42 $[M+H]^+$。

【1722】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (1.5g，5.98 mmol，1.0eq)於四氫呋喃(45mL)中之經攪拌溶液中添加甲醇(16.5mL)及單水合氫氧化鋰(1.1g，25.71 mmol，4.5eq)於水(22 mL) 中之溶液並在室溫下攪拌反應混合物3小時。真空濃縮反應混合物，並在0℃下，藉由緩慢添加1N鹽酸將殘餘物調至pH 3。藉由過濾收集沈澱並乾燥，得到純化合物**1.3** (0.90 g，48.06%)。MS(ES): *m/z* 238.45 $[M+H]^+$。

【1723】 合成化合物**1.4.** 在N_2下，在80℃下將**1.3** (0.90g，3.80 mmol，1.0eq)、第三丁醇(11mL)、疊氮磷酸二苯酯(1.5g，5.32 mmol，1.4 eq)及三乙胺(540 mg，5.32 mmol，1.4eq)之經攪拌混合物加熱18小時。減壓蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水洗滌有機溶液。有機相經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物。其藉由管柱層析法純化且化合物在1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.4** (0.70g，59.82%)。MS(ES): *m/z* 309.45 $[M+H]^+$。

【1724】 合成化合物**102d.** 在0℃下，在N_2下向**1.4** (0.70g，2.27 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加4 M HCl之二噁烷溶液(5mL)並在室溫下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮反應混合物並用

乙醚濕磨固體殘餘物，得到**102d**之鹽酸鹽(0.40g，72.11%)。MS(ES): *m/z* 209.32 $[M+H]^+$。



【1725】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (1.0g，6.48mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(12mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.619g，7.12mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.3g，8.42mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.157g，1.29mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (0.8g，55.23%)。MS(ES): *m/z* 224.09 $[M+H]^+$。

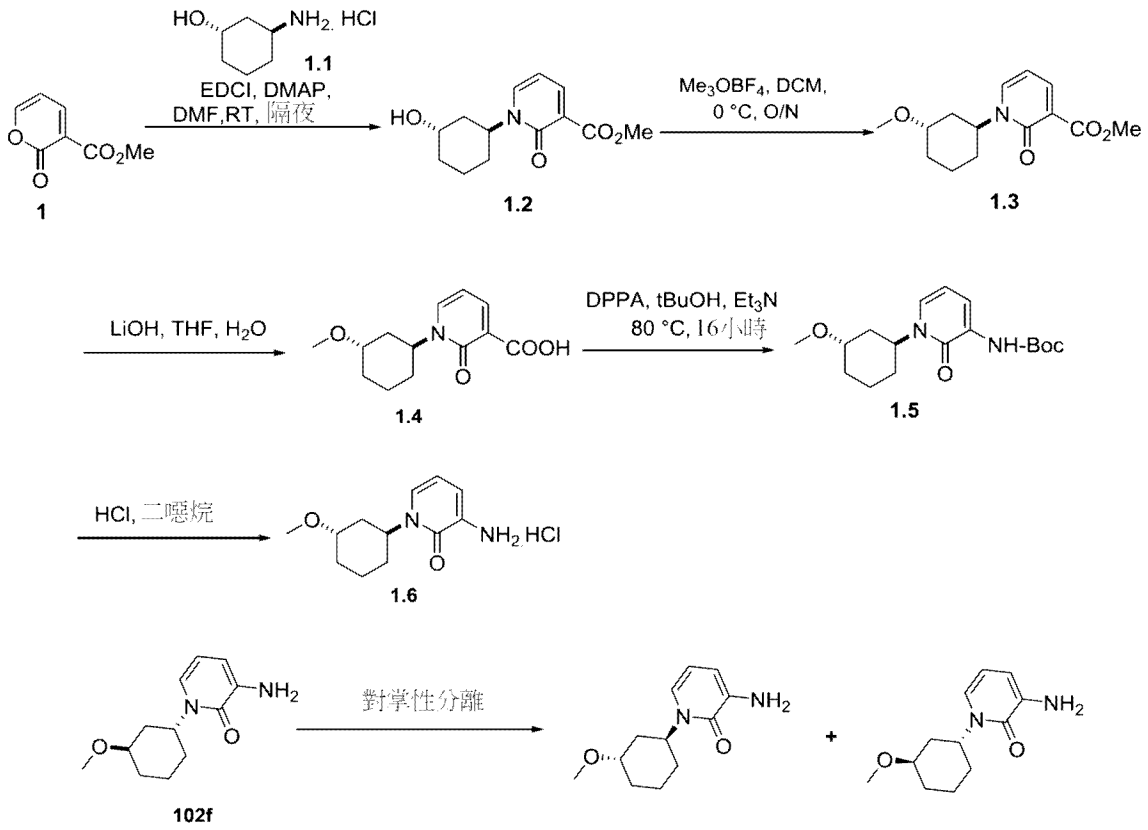
【1726】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.8g， 3.58mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(12mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.859g，35.8mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-

6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.7g，93.37%)。MS(ES): *m/z* 210.07 $[M+H]^+$。

【1727】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3.** (0.7g，3.34mmol，1.0eq)於第三丁醇(7mL)中之溶液中添加三乙胺(0.572g，5.67mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(1.19g，4.34mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.6g，63.97%)。MS(ES): *m/z* 281.15 $[M+H]^+$。

【1728】 合成化合物**102e.** 向**1.4** (0.6g，1.42mmol，1eq)於二噁烷(12mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**102e.** (0.480g，99.82%)。MS(ES): *m/z* 181.09 $[M+HCl]^+$。

【1729】 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)且以DEA/甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**102e**之異構體(0.48g)，得到純溶離份-1及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓蒸發，得到純FR-a (0.150g)。MS(ES): *m/z* 181.09 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓蒸發，得到純FR-b (0.155g)。MS(ES): *m/z* 181.09 [M+H]。



【1730】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1.0g，6.48mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(15mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.982g，6.48mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.30g，8.42mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.157g，1.29mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (0.4g，29.53%)。MS(ES): *m/z* 252.12 $[M+H]^+$。

【1731】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，向**1.2** (0.4g，1.59mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(5mL)中之溶液中添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(0.470g，3.18mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液

洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.3.** (0.150g，35.52%)。MS(ES): *m/z* 266.13 $[M+H]^+$。

【1732】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (0.150g， 0.56mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(3mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.134g，5.6mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.4.** (0.123g，86.58%)。MS(ES): *m/z* 252.12 $[M+H]^+$。

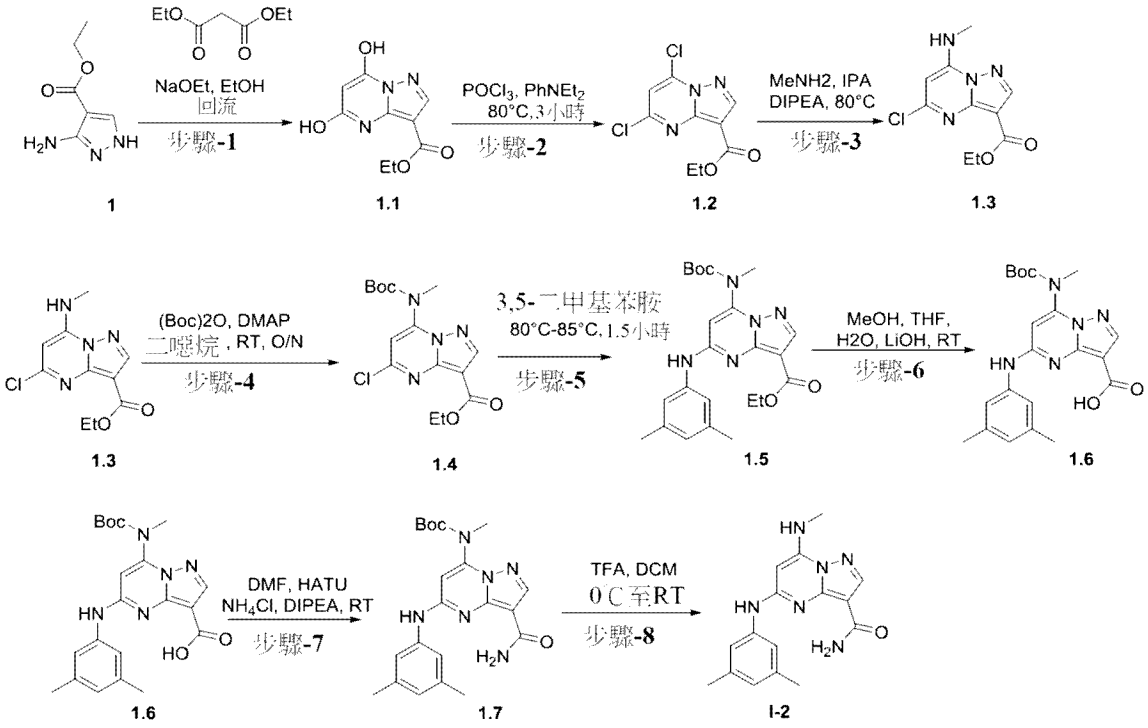
【1733】 合成化合物**1.5.** 在氮氣下，向**1.4** (0.123g，0.48mmol，1.0eq)於第三丁醇(3mL)中之溶液中添加三乙胺(0.081g，0.81mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.171g，0.62mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.5.** (0.080g，50.69%)。MS(ES): *m/z* 323.19 $[M+H]^+$。

【1734】 合成化合物**1.6.** 向**1.5.** (0.080g，0.24mmol，1eq)於二噁烷(2mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(5mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**1.6.** (0.060g，93.45%)。MS(ES): *m/z* 259.12 $[M+HCl]^+$。

【1735】使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)且以DEA/甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**102f**之異構體(0.9g)，得到純溶離份-1及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓蒸發，得到純**FR-a.** (0.300g)。MS(ES): *m/z* 223.14 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓蒸發，得到純**FR-b.** (0.280g)。MS(ES): *m/z* 223.14 $[M+H]^+$。

實例103：合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含胺基羰基之化合物

103.1. 合成**5-((3,5-**二甲基苯基**)**胺基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-2).**



【1736】合成化合物**1.1.** 向**1** (10g，64.45mmol，1.0eq)於乙醇(300mL)中之溶液中添加丙二酸二乙酯(20.65g，128.9mmol，2.0eq)，隨後逐滴添加乙醇鈉(74.97g，21%乙醇溶液，3.59eq)。在加熱下，在回流下攪拌反應混合物18小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其溶解於水中，用濃鹽酸酸化至約pH 3-4。過濾沈澱之固體，用水、乙醚洗滌且充分乾燥，得到純**1.1** (10g，69.52%)。MS(ES): *m/z*

224.2 $[M+H]^+$。

【1737】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (3g，13.44mmol，1.0 eq)於氧氯化磷(8.7mL)中之混合物中添加二乙基苯胺(3.37g，22.56mmol，1.68eq)。在80℃下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中，用中和飽和碳酸氫鈉溶液並用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓至一定壓力下濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在15%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (3.0g，85.82%)。MS(ES): *m/z* 261 $[M+H]^+$。

【1738】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，向**1.2** (3.0g，11.54mmol，1.0eq)於異丙醇(30mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(4.2mL，23mmol，2.0eq)，隨後添加甲胺(6.9mL，13mmol，1.2eq)並在80℃下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。向其中添加水並用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓至一定壓力下濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.3.** (2.9g，95.12%)。MS(ES): *m/z* 310$[M+H]^+$。

【1739】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (2.9g，11.39mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(15mL)中之溶液中添加N,N-二甲基胺基吡啶(0.138g，1.139mmol，0.1eq)，隨後添加二碳酸二第三丁酯(4.79g，22.78, 2.0eq)並在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在10%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.4.** (2.9g，71.78%)。MS(ES): *m/z* 355$[M+H]^+$。

【1740】 合成化合物**1.5.** 在80℃-85℃下將**1.4** (1.0g，2.82mmol，1.0eq)及3,5-二甲基苯胺(2mL)之混合物攪拌1.5小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.5.** (1.0g，80.72%)。MS(ES): *m/z* 440.5 $[M+H]^+$。

【1741】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (1.0g，2.28mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(15mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.957g，22.8mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.6** (0.8g，85.45%)。MS(ES): *m/z* 412 $[M+H]^+$。

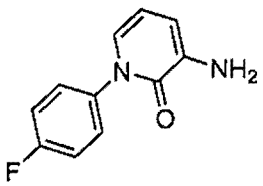
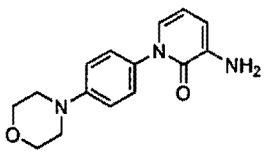
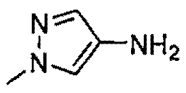
【1742】 合成化合物**1.7.** 向**1.6** (0.150g，0.364mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(3mL)中之溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(0.276g，0.728mmol，2.0eq)並在室溫下攪拌20分鐘。向其中添加二異丙基乙胺(0.195mL，1.092mmol，3.0eq)，隨後添加氯化銨(0.058g，1.092mmol，3.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.7.** (0.070g，46.78%)。MS(ES): *m/z* 411.5 $[M+H]^+$。

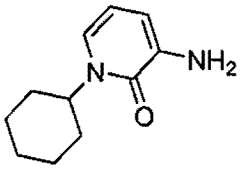
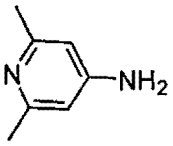
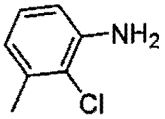
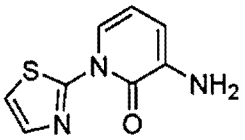
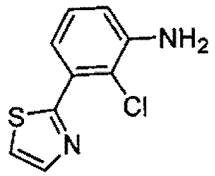
【1743】 合成化合物**I-2.** 將化合物**1.7** (0.070g，0.170mmol，

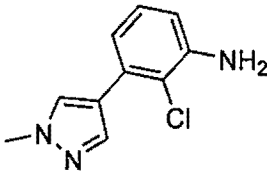
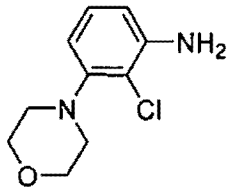
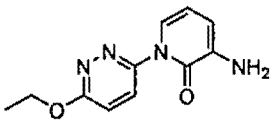
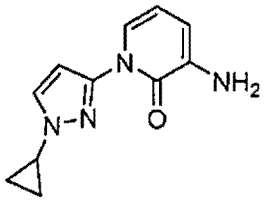
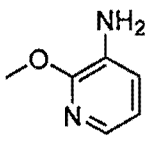
1.0eq)溶解於二氯甲烷(2mL)中並將三氟乙酸(0.1mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物倒入水中，用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**I-2** (0.025g，94.47%)。MS(ES): *m/z* 311.54 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.61%，HPLC純度：97.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.34(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.51(s, 1H), 2.91(s, 3H), 2.25(s, 6H)。

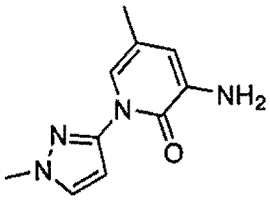
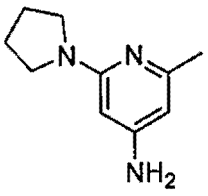
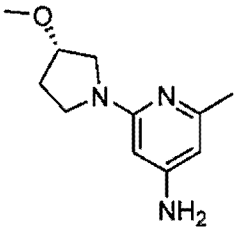
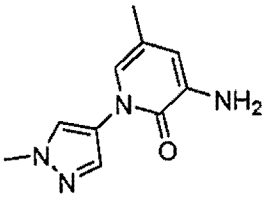
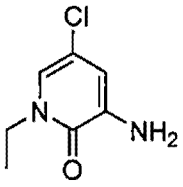
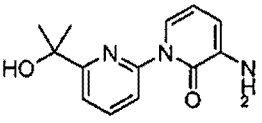
【1744】藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**45**中。列出各化合物的對應於以上方案之步驟-5中之**3,5-二甲基苯胺**的中間物。

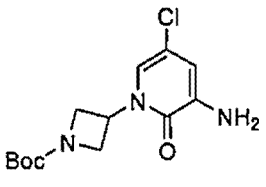
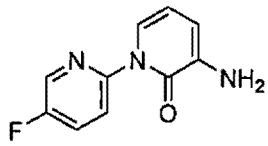
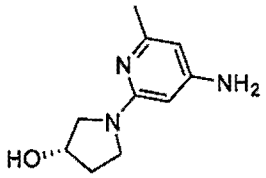
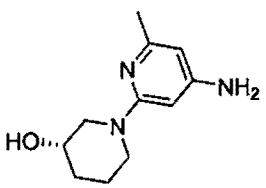
【1745】表**45**

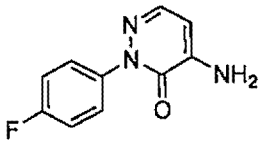
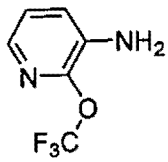
化合物	中間物	表徵資料
I-9		MS (ES): *m/z* 394.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.40%，HPLC純度：98.08%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.56 (t, 2H), 7.42-7.32 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.38-6.34 (t, *J*=16Hz, 1H), 6.21(s, 1H), 2.92-2.91(d, *J*=4.4Hz, 3H)。
I-10		MS (ES): *m/z* 461.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：94.48，HPLC純度：96.5%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.68 (S, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.36-7.34 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.14-7.12 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.42-6.38 (t, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.23 (s, 4H), 3.00 (s, 3H)。
I-11		MS (ES): *m/z* 287.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.32%，HPLC純度：97.40%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (s,

		2H), 7.51 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (m, 3H)。
I-12		MS (ES): *m/z* 382 $[M+H]^+$，LCMS純度：94.78%，HPLC 純 度 ： 94.9% ， ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.81(bs, 1H), 8.971 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.59-7.58 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.38-6.34 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.76 (t, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.85-1.77 (t, 4H), 1.65(t, 2H), 1.42-1.39 (d, 2H), 1.21(bs, 2H)。
I-13		MS (ES): *m/z* 312.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：99%，HPLC純度：95.10%，^{1}H NMR (MeOD, 400MHZ): 8.34 (s, 1H), 7.72 (s, 2H),5.79 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.61 (s, 6H)。
I-14		MS (ES): *m/z* 331.45 $[M+H]^+$ ， LCMS 純 度 ： 99.63%，HPLC純度：98.29%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00(s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.65-7.64 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24-7.21 (t, 1H), 7.17-7.15 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, 3H), 2.39 (s, 3H)。
I-15		MS (ES): *m/z* 383.38 $[M+H]^+$ ， LCMS 純 度 ： 97.85%，HPLC純度：98.95%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.29 (s, 1H), 8.50-8.48 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.38-8.36 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30-7.23 (d, 2H), 6.65-6.63 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.93 (s, 2H), 1.24 (s, 1H)。
I-16		MS (ES): *m/z* 400.57 $[M+H]^+$ ， LCMS 純 度 ： 100%，HPLC純度：97.25%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.23 (s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.06-8.05 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 4H), 7.49-7.45 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 2.92 (s, 3H)。

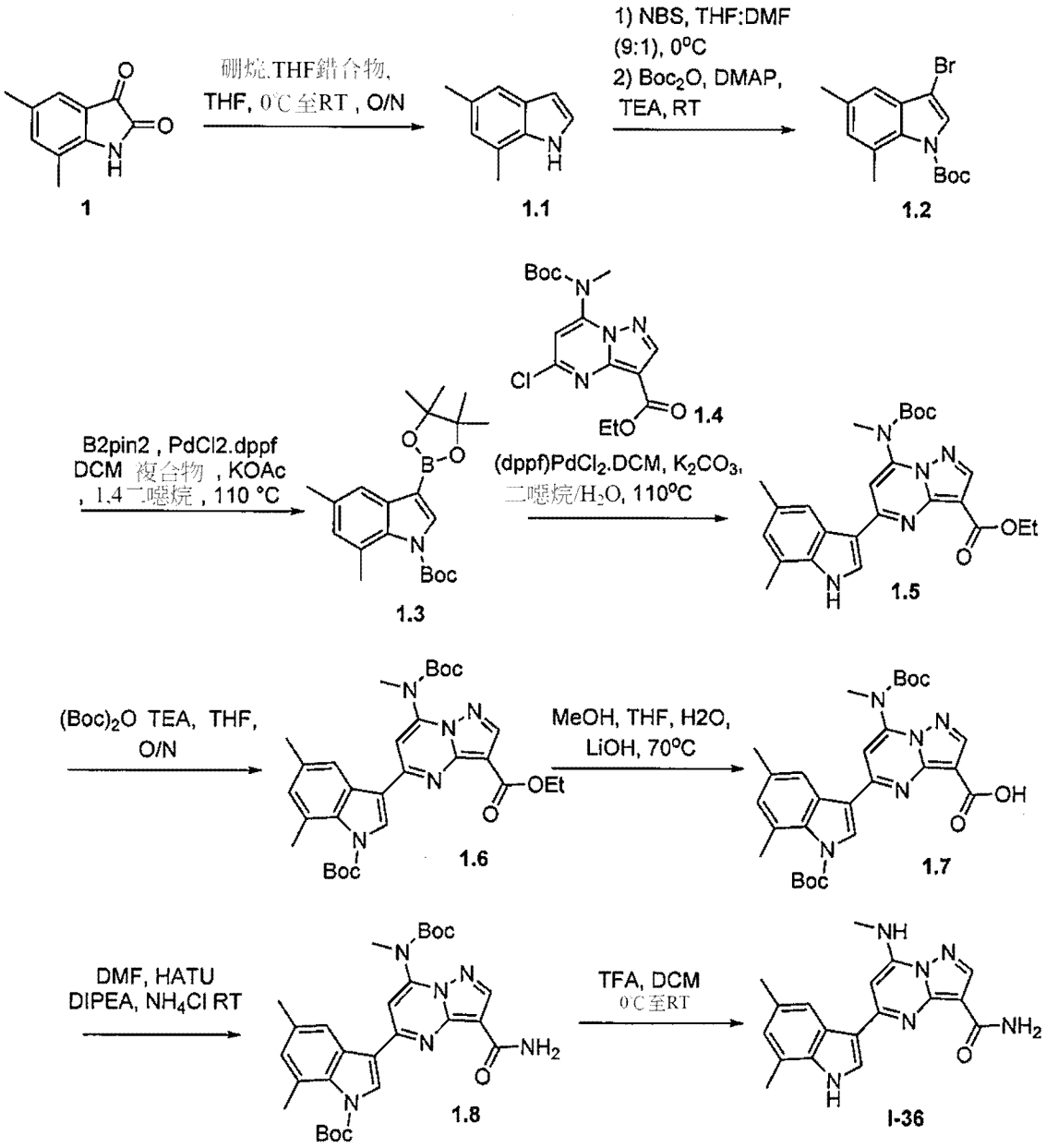
I-17		MS (ES): *m/z* 397.84 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.86%，HPLC純度：99.15%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.16-8.13 (d, *J*=12.4Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34(s, 3H), 7.06 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)。
I-18		MS (ES): *m/z* 402.57 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.24%，HPLC純度：97.96%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.99-6.97 (d, *J*= 8Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.76 (s, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H)。
I-19		MS (ES): *m/z* 422.65 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：98.65%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.32-8.31(d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.45-7.43(d, *J*=9.2Hz,1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.21(s, 1H), 4.56-4.54(d, *J*=6.4Hz,1H), 2.90 (s, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.23 (s, 3H)。
I-20		MS (ES): *m/z* 406.42 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：99.81%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94-7.93 (s, 2H), 7.68-7.66 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.40-6.36 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=2.4Hz,3H), 1.11 (bs, 2H), 1.02-1.01 (d, 2H)。
I-24		MS (ES): *m/z* 314.39 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.10%，HPLC純度：98.71%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.34 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)。

I-26		MS(ES): *m/z* 394.23 $[M+H]^+$，LCMS 純度：96.11%，HPLC純度：99.85%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.138 (s, 3H)。
I-27		MS (ES): *m/z* 367.47 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：97.97%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.60 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50-7.46 (d, *J*=13.6Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.345 (bs, 4H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (s, 4H)。
I-29		MS (ES): *m/z* 397.53 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.90%，HPLC純度：95.12%，對掌性HPLC純度：98.13%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 11.69 (s, 1H), 9.66 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.47(s, 1H), 7.38-7.33 (s , 1H), 6.56 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.10-2.04(m, 2H)。
I-31		MS (ES): *m/z* 394.52 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：96.87%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.75 (s, 1H), 8.26-8.16 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (bs, 2H), 6.18 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.98-2.97 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.16 (s, 3H)。
I-35		MS (ES): *m/z* 362.48 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.17%，HPLC純度：97.51%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.33 (s, 1H), 8.32 (S, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.69-7.68 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.02-4.01(d, *J*=4Hz, 2H), 2.94(s , 3H), 1.29-1.23 (m, 3H)。
I-37		MS (ES): *m/z* 435.57 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：97.07%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=8Hz, 1H),

		8.21 (s, 1H), 8.03-8.01 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.77-7.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.71-7.69 (d, , *J*=8Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.45-6.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 2.93-2.91 (d, *J*=8Hz, 3H), 1.54(s, 6H)。
I-40		MS (ES): *m/z* 389.43 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.52%，HPLC純度：97.86%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.22 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.45-5.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.09-4.07 (t, *J*=8Hz, 2H), 3.91-3.90 (t, *J*=4Hz, 2H), 2.95-2.94 (d, *J*=4Hz, 3H)。
I-48		MS (ES): *m/z* 395.38 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.71%，HPLC純度：96.61%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13-8.11 (t, *J*=8Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65-7.64 (d, , *J*=4Hz, 1H), 6.48-6.46 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.98 (s, 3H)。
I-60		MS (ES): *m/z* 383.54 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.42%，HPLC純度：98.74%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.94-2.93 (d, , *J*=4Hz, 3H), 2.33(s, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H)。
I-61		MS (ES): *m/z* 397.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.72%，HPLC純度：96.54%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.63 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.00 (bs, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.12 (bs, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (bs,1H),1.72-1.68 (m,1H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H)。

I-69		MS (ES): *m/z* 395.37 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC純度：99.53%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.62 (s, 1H), 8.31(s,1H), 8.16-8.15(d, *J*=4.8Hz, 2H),7.97-7.96(d, *J*=4Hz, 1H),7.70-7.64 (m, 2H),7.40-7.36(t, *J*=8Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 2.94 (s, 3H)。
I-91		MS (ES): *m/z* 368.38 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.9%，HPLC純度：97.89%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.27 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07-8.25 (m, 1H), 8.03-8.02 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 2.94-2.92 (d, *J*=8Hz, 3H)。

103.2. 合成**5-(5,7-**二甲基**-1H-**吲哚**-3-**基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-36).**



【1746】 合成化合物**1.1.** 在0℃溫度下，向**1.** (10.0g，57.08mmol，1.0eq)於四氫呋喃(100ml)中之冷溶液中逐滴添加硼烷 四氫呋喃(114.0mL，114.16mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，添加5%鹽酸。反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在30%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (3.2g，39.61%)。MS (ES): *m/z* 146.21 $[M+H]^+$。

【1747】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (3.2g，22.04mmol，1.0eq)於四氫

呋喃:二甲基甲醯胺之混合物(40mL，9:1)中之冷溶液中添加N-溴代琥珀醯胺(3.92g，22.04mmol，1eq)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘，隨後在相同溫度下添加三乙胺(7.79g，77.14mmol，3.5eq)、4-二甲基胺基吡啶(15mg)及二碳酸二第三丁酯(13.75g，66.12mmol，3eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在5%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (3.2 g，44.79%)。MS(ES): *m/z* 325.22 $[M+H]^+$。

【1748】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (3.2g，9.87mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(25mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(7.53g，29.61mmol，3eq)及乙酸鉀(2.90g，29.61mmol，3eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加二氯化1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)二氯甲烷(0.241g，0.295mmol，0.03eq)且再脫氣5分鐘。在110℃下攪拌反應3小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用8%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (1.2g，32.75%)。MS(ES): *m/z* 372.28 $[M+H]^+$。

【1749】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.4** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【1750】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (0.575g，1.62mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(7mL)及水(5mL)中之溶液中添加**1.3** (1.2g，3.23mmol，2eq)、碳酸鉀(0.600g，4.86mmol，3eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分

鐘，接著添加二氯化1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)二氯甲烷(0.039g，0.0486mmol，0.03eq)，再脫氣5分鐘。在110℃下攪拌反應3小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用21%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.5** (0.320g，42.72%)。MS(ES): *m/z* 464.54 $[M+H]^+$。

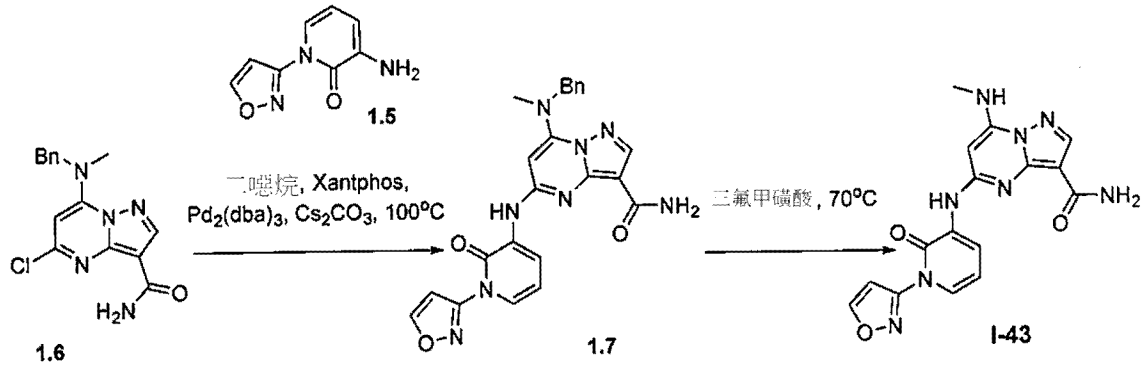
【1751】合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.320g，0.690mmol，1.0eq)於四氫呋喃(2mL)中之冷溶液中添加三乙胺(0.243g，2.41mmol，3.5eq)。在0℃下攪拌反應15分鐘，並在相同溫度下逐滴添加二碳酸二第三丁酯(0.430g，2.07mmol，3.0eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，用乙酸乙酯萃取反應混合物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在3%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.200 g，51.40%)。MS(ES): *m/z* 564.66 $[M+H]^+$。

【1752】合成化合物**1.7.** 向**1.5** (0.200g，0.354mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(6mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.148g，3.54 mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.4%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.7** (0.110g，57.88%)。MS(ES): *m/z* 536.60 $[M+H]^+$。

【1753】 合成化合物**1.8.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.8.** (0.070g，63.75%)。MS (ES): *m/z* 535.62 $[M+H]^+$。

【1754】 合成化合物**I-36.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-36** (0.030g， 68.52%)。MS (ES): *m/z* 335.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：100.0%，HPLC純度：98.04%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 11.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.10-3.09(d, *J*=4Hz, 3H), 2.34 (s, 6H)。

103.3. 合成**5-((1-(異噁唑-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)- 7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-43).**



【1755】 合成化合物**1.6.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.6** (產率：45.0%)。MS (ES): *m/z* 316.76 $[M+H]^+$。

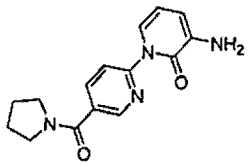
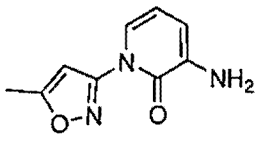
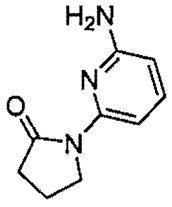
【1756】 合成化合物**1.7.** 化合物係使用通用程序B合成進行合成，得到**1.7** (0.055g，31.71%)。MS (ES): *m/z* 457.47 $[M+H]^+$。

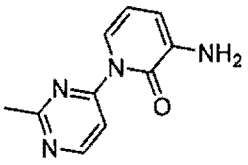
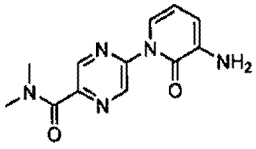
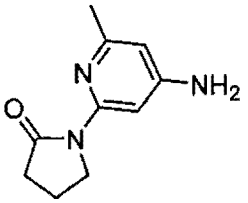
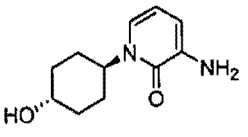
【1757】 合成化合物**I-43.** 將**1.7** (0.055g，0.120mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(2mL)之混合物在70℃下攪拌1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-43** (0.027g，61.17%)。MS (ES): *m/z* 367.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.60%，HPLC純度：98.59%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.13 (s,

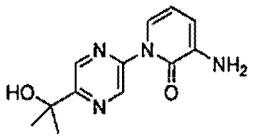
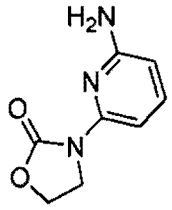
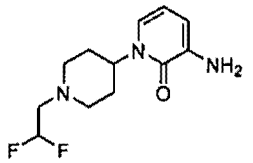
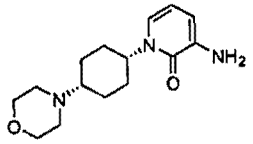
1H), 9.07 (s, 1H), 8.31-8.30 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.60-7.59 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.47-6.45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=8Hz, 3H)。

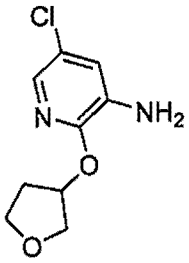
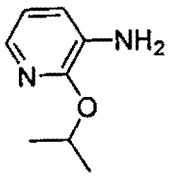
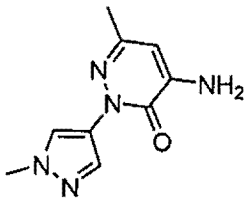
【1758】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**46**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.5**的中間物。

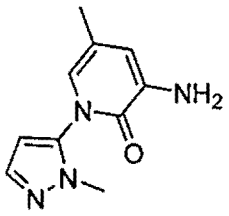
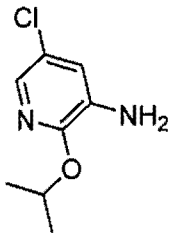
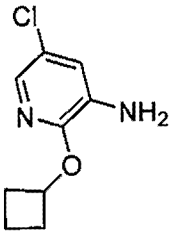
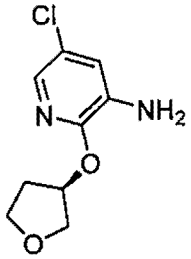
【1759】 表**46**

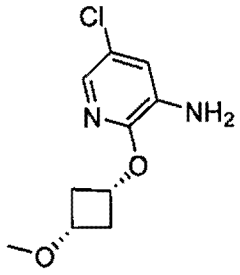
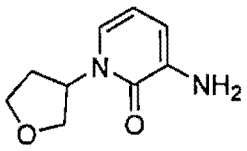
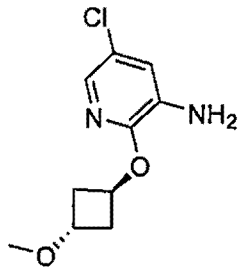
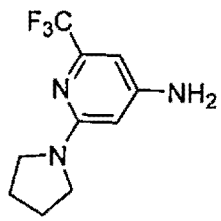
化合物	中間物	表徵資料
I-45		MS (ES): *m/z* 474.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30-8.29 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18-8.17 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.62-7.61 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.45-6.43 (t, *J*=8Hz,1H), 6.22 (s, 1H), 3.52-3.48 (m, 4H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.92-1.87 (m, 4H)。
I-46		MS (ES): *m/z* 381.83 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：97.47%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.30-8.29 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, *J*=8Hz 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.46-6.44 (t, *J*=8Hz,1H), 6.24 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.51 (s, 3H)。
I-47		MS (ES): *m/z* 367.58 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.11%，HPLC 純度：95.03%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 11.27 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 7.95-7.93 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.89-7.87 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.89-6.87 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.22-4.20

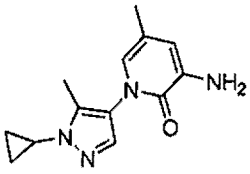
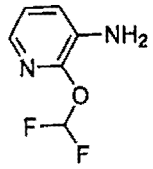
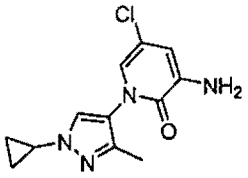
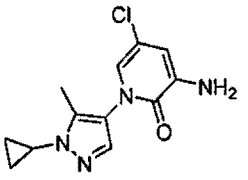
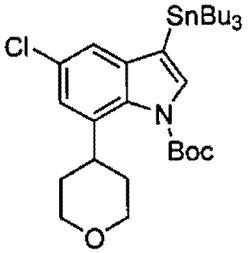
		(t, *J*=8Hz, 2H), 3.07-3.05 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.61-2.59 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H)。
I-51		MS (ES): *m/z* 390.53 $[M-H]^+$，LCMS 純度：98.35%，HPLC 純度：98.59%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.91-8.89 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz 2H), 7.76-7.74 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.48-6.46 (t, *J*=8Hz,1H), 6.23 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.71 (s, 3H)。
I-53		MS (ES): *m/z* 449.51 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.97%，HPLC 純度：97.25%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.21 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.33-8.31 (t, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (bs, 1H), 6.51-6.50 (t, *J*=4Hz,1H), 6.24 (s, 1H), 3.08-3.05 (d, *J*=12Hz, 6H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H)。
I-54		MS (ES): *m/z* 381.43 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.46%，HPLC 純度：95.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.93 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.00-3.98 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.60-2.58 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H)。
I-59		MS(ES): *m/z* 398.44 $[M+H]^+$, LCMS 純度：98.03%，HPLC純度：98.40%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*= 7.2Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.41-7.40 (d, *J*=6Hz , 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (s, 1H),

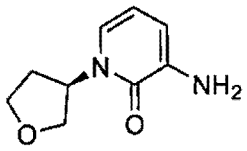
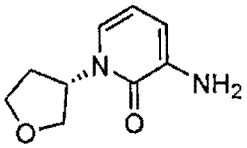
		6.30-6.26 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.78-4.70 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.98-1.95 (d, *J*=10Hz, 2H), 1.81-1.77(m, 4H), 1.37-1.34 (m, 2H)。
I-63		MS (ES): *m/z* 436.62 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.42%，HPLC 純度：95.28%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.33-8.31 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.61-7.60 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.49-6.45 (t, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.55 (s, 6H)
I-65		MS(ES)：*m/z* 369.23 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.59%，HPLC 純度：98.22%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 9.73 (s,1H), 8.19 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 3H), 7.17-7.15 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.49-4.47 (t, *J*=8Hz, 2H), 4.33-4.31 (t, *J*=8.4Hz, 2H) , 3.01-3.00 (d, 2H)。
I-67		MS (ES): *m/z* 447.46 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.69%，HPLC 純度：95.11%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.15-8.13(d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.31-6.25 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.07-3.05 (d, *J*=11.6Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.81-2.76 (m, 2H), 1.93-1.915 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 1.76-1.74 (d, 2H)。
I-68		MS(ES): *m/z* 467.55 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.69%，HPLC 純度：95.11%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ):

		8.83 (s, 1H), 8.18-8.14 (t, *J*=13.6Hz, 2H), 7.88-7.87 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.31- 7.27 (t, *J*=10.8Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=14Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.40-2.33 (m, 4H), 2.15-2.09 (m, 3H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.53 (s, 4H)。
I-71		MS (ES): *m/z* 404.52 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.22%，HPLC 純度：96.42%，對掌性HPLC純度：(50.17%，49.82%)，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.55-7.55 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.86-7.86 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.97-3.88 (m, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H)。
I-72		MS(ES)：*m/z* 342.38 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.80%，HPLC 純度：99.05%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.63(s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 2.94-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.35-1.24 (m, 6H)。
I-73		MS(ES): *m/z* 395.40 $[M+H]^+$，LCMS 純度：96.98%，HPLC 純度：97.31%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.63 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.94-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.35-2.33 (d, *J*=7.6Hz, 3H)。

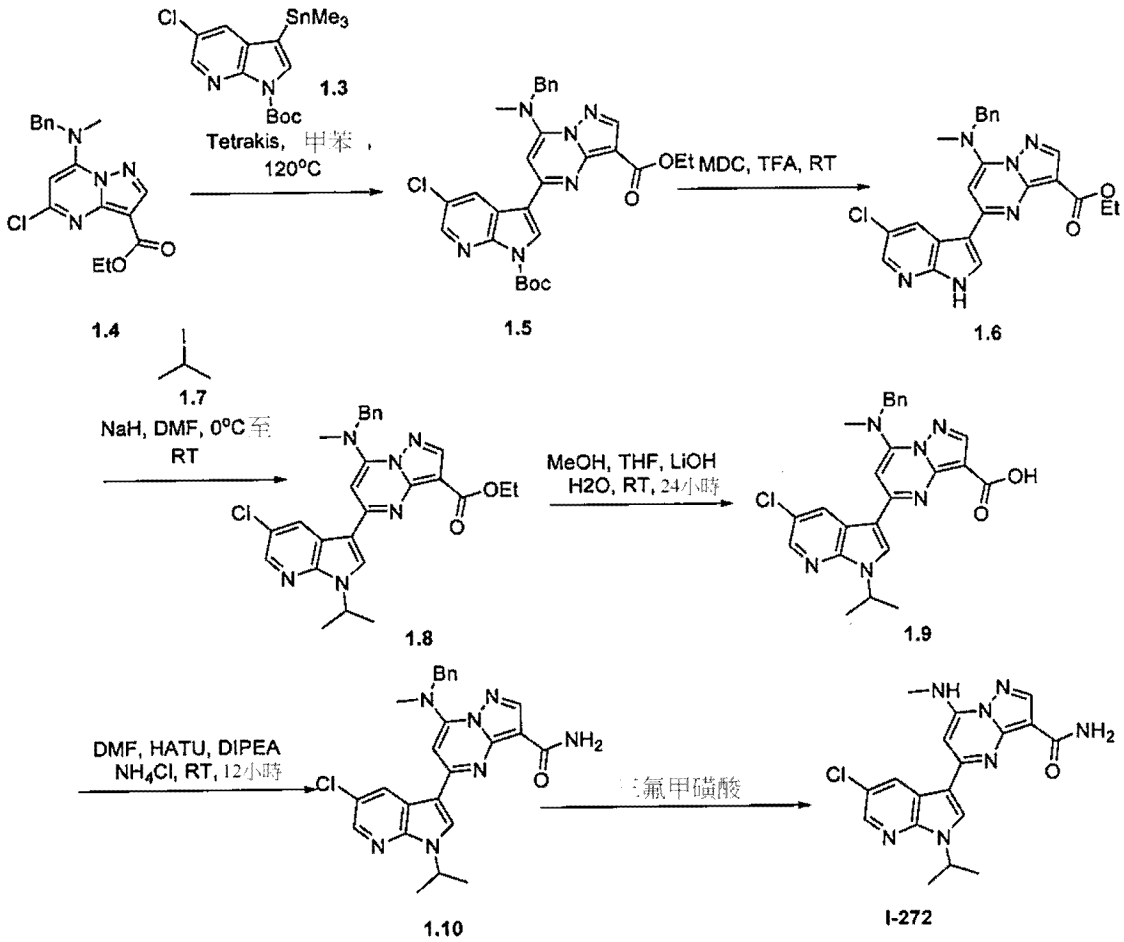
I-75		MS(ES): *m/z* 394.41 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.37%，HPLC 純度：98.66%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.01 (s, 1H), 8.30-8.30 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*= 4.8Hz, 1H), 7.56-7.55 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.45-6.45 (d, *J*=2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.10 (s, 3H)。
I-78		MS(ES)：*m/z* 376.82 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR(DMSO - d_6, 400MHZ): 8.75 (s, 1H), 8.52-8.52 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8HZ, 1H), 7.85-7.85 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.31 (s, 1H) , 7.21 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 2.94(s, 3H), 1.361-1.34 (d, *J* =6Hz, 6H)
I-80		MS(ES)：*m/z* 388.83 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.18%，HPLC 純度：98.86%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.55-8.55 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.00-7.96 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.02 (s, 1H) , 5.24-5.18 (m, 1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 1H)。
I-84		MS(ES)：*m/z* 404.83 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.14%，HPLC 純度：99.05%，對掌性HPLC純度：98.91%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, *J* =4.4Hz, 1H) ,7.87 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.01 (s, 1H) , 5.54 (s, 1H), 3.98-3.89 (m, 3H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.34-2.14 (m, 2H)。

I-96		MS (ES): *m/z* 418.44 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.59%，HPLC 純度：96.28%，對掌性HPLC純度：99.42%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.57-8.56 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.818-7.812 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.91-4.90 (t, *J*=4Hz, 1H), 4.04-4.02 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.68-3.66 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 3H)。
I-108		MS (ES): *m/z* 370.33 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.34%，HPLC 純度：96.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.31-7.28 (t, *J*=12Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.51-5.50 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.08-4.07 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.78-3.76 (d, *J*=8Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.01 (m, 1H)。
I-111		MS (ES): *m/z* 418.44 $[M+H]^+$，LCMS 純度：96.05%，HPLC 純度：96.11%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01-8.00 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.32-5.30 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.10-4.08 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.95-2.93 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.43-2.41 (t, *J*=8Hz, 4H)。
I-112		MS (ES): *m/z* 421.52 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.39%，HPLC 純度：95.48%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.38-3.34 (m, 4H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.99-1.95 (m, 4H)。

I-114		MS (ES): *m/z* 434.50 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.28%，HPLC 純度：99.12%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.23-8.23 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.64-3.58 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.09-1.02 (m, 4H)
I-152		MS(ES)：*m/z* 350.30 $[M+H]^+$，LCMS 純度：96.58%，HPLC 純度：98.99%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 9.12 (s, 1H), 8.39-8.37 (d, *J* =8Hz, 1H) ,8.16 (s, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.24 (m, 2H) , 7.01 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H)。
I-178		MS (ES): *m/z* 454.80 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.28%，HPLC 純度：95.12%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.13 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.04 (s, 4H), 1.04 (bs, 1H)。
I-180		MS (ES): *m/z* 454.37 $[M-H]^+$，LCMS 純度：97.32%，HPLC 純度：96.77%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.13 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.61 (bs, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.08 (bs, 4H)。
I-190		MS (ES): *m/z* 425.40 $[M+H]^+$，LCMS 純度：96.07%，HPLC 純度：96.61%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 12.06 (s, 1H), 8.50-8.49 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16-8.15 (d,

		J=4Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.03-4.00 (d, *J*=12Hz, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.10-3.08 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.80 (bs, 4H)。
I-195		MS (ES): *m/z* 370.18 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.89%，HPLC 純度：97.27%，對掌性HPLC純度：98.45%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 10.01 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.71 (bs, 2H), 7.45 (bs, 2H), 6.36 (bs, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.97 (s, 2H)。
I-196		MS (ES): *m/z* 370.47 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.60%，HPLC 純度：97.79%，對掌性HPLC純度：99.40%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 10.01 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.71 (bs, 2H), 7.45 (bs, 2H), 6.36 (bs, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.97 (s, 2H)。

103.4. 合成**5-(5-氯-1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-272).**



【1760】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.4** (產率：45.00%)。MS (ES): *m/z* 345.10 $[M+H]^+$。

【1761】 合成化合物**1.5.** 向**1.4.** (0.500g，1.45mmol，1.0eq)於甲苯(10mL)中之溶液中添加鈀-肆(三苯基膦) (0.161g，0.14mmol，0.1eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加**1.3** (0.800g，2.10mmol，1.5eq)並在120℃下攪拌反應1小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用乙酸乙酯洗滌。減壓濃縮濾液，得到純**1.5** (0.400g，49.17%)。MS (ES): *m/z* 562.64 $[M+H]^+$。

【1762】 合成化合物**1.6.** 化合物係使用通用程序C合成，得到純**1.6** (0.320 g，97.38%)。MS(ES): *m/z* 461.92 $[M+H]^+$。

【1763】 合成化合物**1.8.** 在氮氣氛圍下，向**1.6** (0.320g，

0.695mmol，1eq)於二甲基甲醯胺(4mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.041g，1.04mmol，1.5eq)，隨後添加**1.7** (0.130g，0.764mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在5%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.8** (0.300g，85.51%)，MS(ES): *m/z* 504.00 $[M+H]^+$。

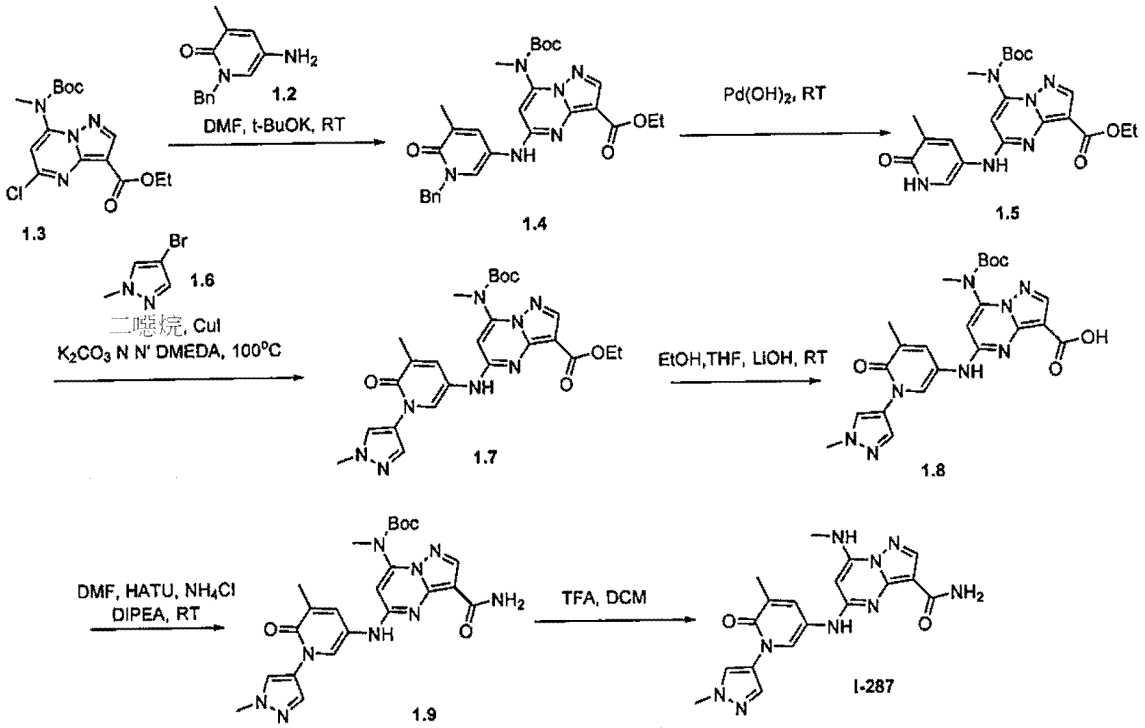
【1764】 合成化合物**1.9.** 向**1.8** (0.300g，0.596mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(6mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.250g，5.96mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應24小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.4%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.9** (0.220g，77.66%)。MS(ES): *m/z* 475.95 $[M+H]^+$。

【1765】 合成化合物**1.10.** 化合物係使用A之通用程序合成，得到**1.10** (0.048g，48.10%)。MS (ES): *m/z* 474.97 $[M+H]^+$。

【1766】 合成化合物**I-272**：將**1.10** (0.048g，0.101mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(1mL)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-272** (0.025g，64.31%)，MS (ES): *m/z* 384.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.18%，HPLC純度：95.86%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ):

8.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=8Hz, 2H), 8.26-8.25 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.18-5.06 (m, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.59-1.58 (d, *J*=4Hz, 6H)。

103.5：合成**5-((5-**甲基**-1-(1-**甲基**-1H-**吡唑**-4-**基**)-6-**側氧基**-1,6-**二氫吡啶**-3-**基**)**胺基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-287).**



【1767】 合成化合物**1.3.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.3** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【1768】 合成化合物**1.4.** 在0℃下，向**1.3** (1.0g，2.82mmol，1.0eq)及**1.2** (0.604g，2.82mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(10mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(5.6mL，5.64mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.4** (0.630g，41.97%)。MS (ES): *m/z* 533.66 $[M+H]^+$。

【1769】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (0.630g，2.82mmol，1.0eq)於甲醇(7mL)中之溶液中添加氫氧化鈀(0.300g)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.0%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.5** (0.240g，45.85%)。MS (ES): *m/z* 443.48 $[M+H]^+$。

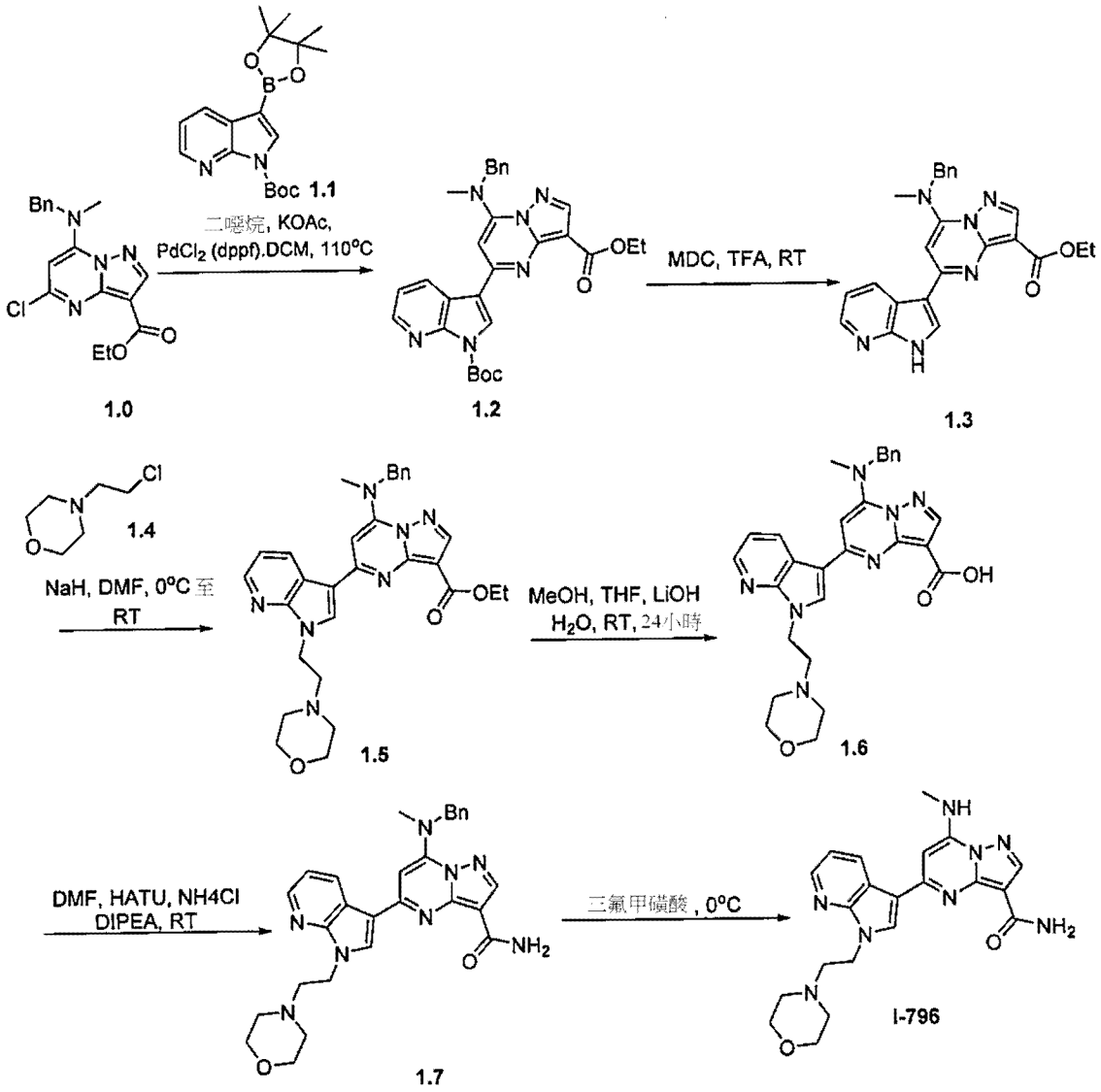
【1770】 合成化合物**1.7.** 向**1.5** (0.240 g，0.542mmol，1.0eq)及**1.6** (0.174g，1.08mmol，2eq)於1,4-二噁烷(3mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.225g，1.62mmol，3.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.021g，0.108mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.019g，0.216mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.7** (0.130g，45.86%)。MS(ES): *m/z* 523.57 $[M+H]^+$。

【1771】 合成化合物**1.8.** 向**1.7** (0.095g，0.182mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(2mL，2:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.076g，1.82 mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純**1.8** (0.050g，55.62%)。MS(ES): *m/z*495.51 $[M+H]^+$。

【1772】 合成化合物**1.9.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.9.** (0.035g，70.14%)。MS (ES): *m/z* 494.53 $[M+H]^+$。

【1773】 合成化合物**I-287.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-287** (0.020g，71.68%)。MS (ES): *m/z* 394.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.13%，HPLC純度：95.08%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.90 (bs, 3H), 2.09 (s, 3H)。

103.6. 合成**7-(甲基胺基)-5-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-796).**



【1774】 合成化合物**1.0.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，

得到**1.0** (產率：45.00%)。MS (ES): *m/z* 345.10 $[M+H]^+$。

【1775】 合成化合物**1.2.** 使氬氣淨化穿過**1.1** (2.3g，6.7mmol，1.0eq)、**1.0** (3.0g，8.72mmol，1.3eq)及碳酸鈉(1.78g，16.75 mmol，2.5eq)於1,4二噁烷(100mL) 中之經攪拌溶液15分鐘。將[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.550g，0.67mmol，0.1eq)添加至其中且再淨化10分鐘。在100℃下攪拌反應6小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析法，在20-25%乙酸乙酯/己烷中溶離純化合物進行純化，得到純**1.2** (2.1 g，59.82%)。MS (ES): *m/z* 527.51 $[M+H]^+$。

【1776】 合成化合物**1.3.** 將三氟乙酸(5.0 mL)添加至**1.2** (2.1g，3.99 mmol，1.0eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液中並在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.3**. (1.69 g，99.41%)。MS (ES): *m/z* 427.51 $[M+H]^+$。

【1777】 合成化合物**1.5.** 在0℃下，將氫化鈉(0.225g，5.6mmol，4.0eq)逐份添加至**1.3** (0.600g，1.4mmol，1.0eq)於N-N-二甲基甲醯胺(12mL)中之溶液中。在相同溫度下攪拌反應混合物20分鐘，添加**1.4** (0.635g，4.22mmol，1.2eq)並將混合物在室溫下攪拌6小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物藉由管柱層析法，在2-2.5%甲醇/二氯甲烷中溶離純化合物進行純化，得到純**1.5** (420 mg，55.26%)。MS (ES): *m/z* 540.51 $[M+H]^+$。

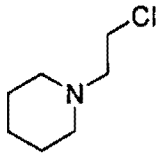
【1778】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.400g，0.744mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(20 mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.315g，7.44 mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應6小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。過濾產物並在真空下乾燥，得到純**1.6** (0.360g，94.47%)。MS(ES): *m/z* 512.2 $[M+H]^+$。

【1779】 合成化合物**1.7.** 化合物係使用A之通用程序合成，得到**1.7** (0.070 g，70.13%)。MS (ES): *m/z* 511.25 $[M+H]^+$。

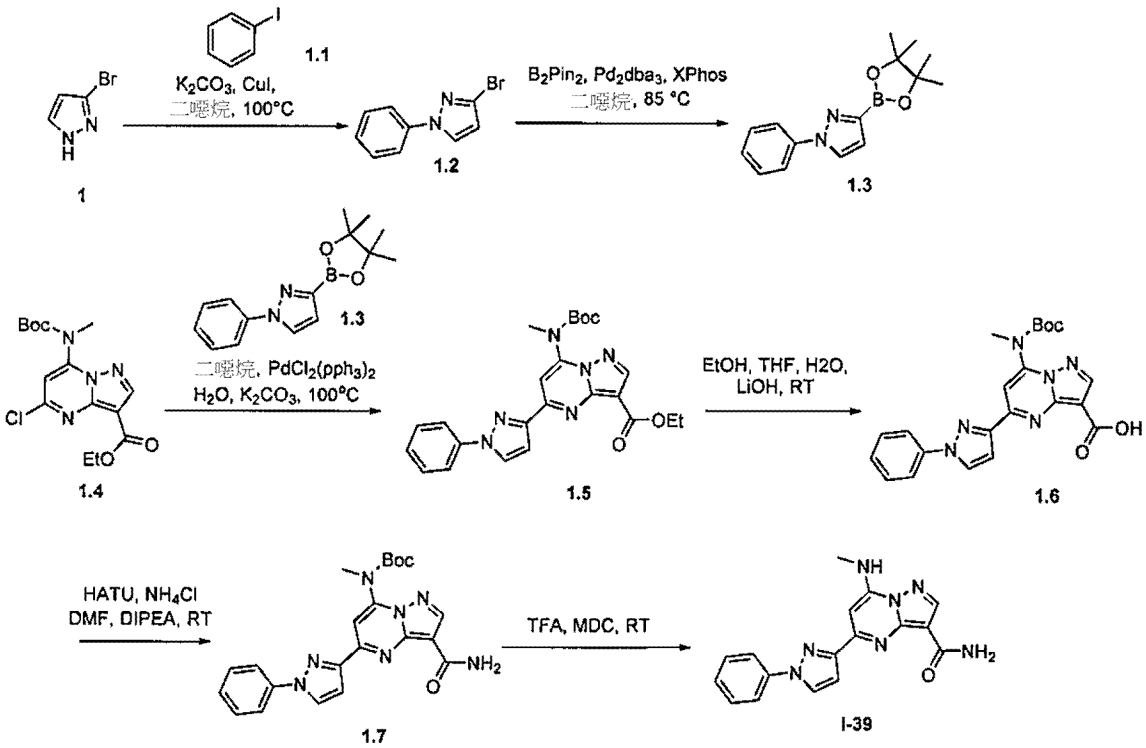
【1780】 合成**I-796.** 將**1.7** (0.070g，0.1372 mmol，1.0eq)於1.0ml二氯甲烷中之混合物冷卻至0℃並將三氟甲磺酸(1mL)添加至其中 且在相同溫度下攪拌混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用10% MeOH:二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-796** (0.030g，52.04%)，MS (ES): *m/z* 421.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.65%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.71 (s, 1H), 8.64-8.62 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.39-8.37 (t, *J*=4Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.52-4.49 (t, *J*=4Hz, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.11(s, 3H), 2.83-2.80 (t, 4Hz, 2H), 2.52 (m, 4H)。

【1781】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表47**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.4**的中間物。

【1782】 表47

化合物	中間物	表徵資料
I-797		MS (ES): *m/z* 419.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.27%，HPLC純度：97.28%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.70 (s, 1H), 8.64-8.62 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26-8.25 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.42 (bs, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.49 (bs, 2H), 3.12-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.77 (bs, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.48 (bs, 4H), 1.39 (bs, 2H), 1.24 (s, 1H)。

103.7. 合成**7-(**甲基胺基**)-5-(1-**苯基**-1H-**吡唑**-3-**基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-39).**



【1783】 合成化合物**1.2.** 向**1** (2g，13.61mmol，1.0eq)及**1.1** (3.3g，16.33mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(30mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.2g，30.62mmol，2.25eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.258g，

1.36mmol，0.1eq)及1,2-二胺基環己烷(0.386g，2.72mmol，0.2eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在7%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (1.8g，29.30%)。MS(ES): *m/z* 224.07[M+H]$^+$。

【1784】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (1.8g，8.07mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(18mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(4.1g，16.14mmol，2eq)及乙酸鉀(2.38g，24.21mmol，3eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.010g，0.160mmol，0.02eq)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.073g，0.080mmol，0.01eq)，再脫氣5分鐘。在85℃下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用27%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (1g，45.88%)。MS(ES): *m/z* 271.14 [M+H]$^+$。

【1785】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.4** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 [M+H]$^+$。

【1786】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (0.500g，1.41mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(12mL)及水(3mL)中之溶液中添加**1.3** (0.46g，1.69mmol，1.20eq)、碳酸鉀(0.600g，4.23mmol，3eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加二氯雙(三苯基膦)鈀(II) (0.098g，0.141mmol，0.1eq)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應

混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用23%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.5** (0.300g，46.03%)。MS(ES): *m/z* 463.51 $[M+H]^+$。

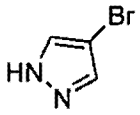
【1787】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.300g，0.648mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(6mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.272g，6.48 mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.4%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.6** (0.200g，70.97%)。MS(ES): *m/z* 435.46 $[M+H]^+$。

【1788】 合成化合物**1.7.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.7.** (0.085g，42.60%)。MS (ES): *m/z* 434.47 $[M+H]^+$。

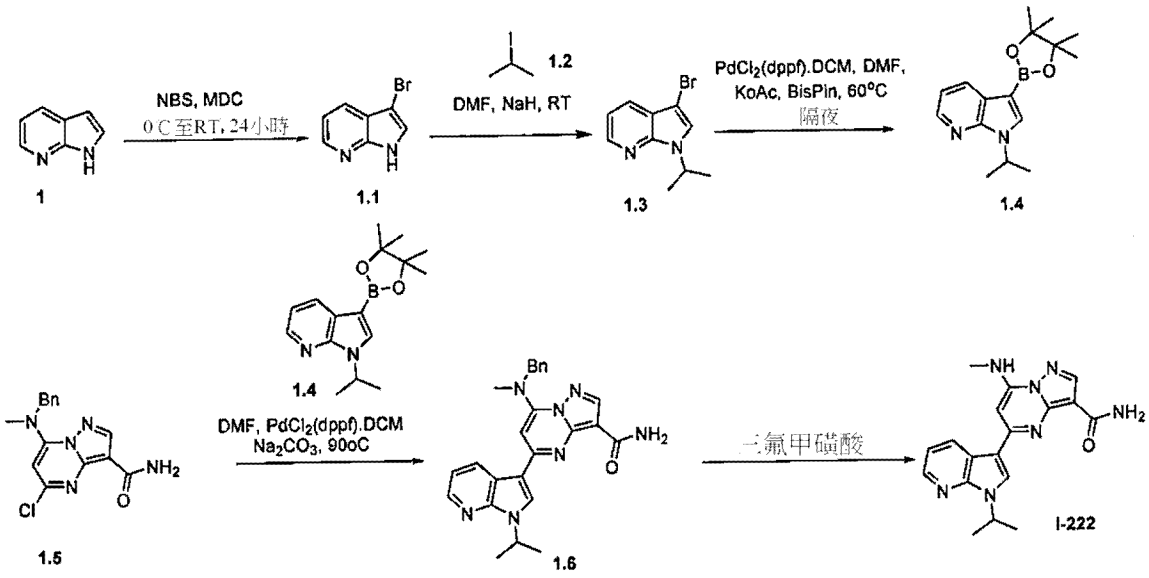
【1789】 合成化合物**I-39.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-39** (0.030g，45.89%)。MS (ES): *m/z* 334.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.83%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.70 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.49-8.47 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.60-7.58 (t, *J*=8Hz, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 3.13-3.11 (d, *J*=8Hz, 3H)。

【1790】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**48**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1**之中間物。

【1791】 表48

化合物	中間物	表徵資料
I-44		MS (ES): *m/z* 334.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.48%，HPLC純度：96.89%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36-8.34 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.97-7.95 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.59-7.57 (t, *J*=8Hz, 2H), 7.40-7.39 (t, , *J*=4Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.10-3.09 (d, *J*=4Hz, 3H)。

103.8. 合成**5-(1-**異丙基**-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)-7-(**甲基胺基)吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-222).**



【1792】 合成化合物**1.1.** 向**1** (1g，8.46mmol，1.0eq)於二氯甲烷(20mL)中之冷溶液中添加N-溴代琥珀醯胺(1.65g，9.30mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在9%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (1.4 g，83.94%)。MS(ES): *m/z*

198.04 $[M+H]^+$。

【1793】 合成化合物**1.3.** 在氮氣下，向**1.1** (1.4g，7.11mmol，1eq)於四氫呋喃(12mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.446g，11.16mmol，1.5eq)，隨後添加**1.2** (1.45g，8.53mmol，1.2eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在7%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3** (1.2g，70.63%)，MS(ES): *m/z* 240.12 $[M+H]^+$。

【1794】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (1.2g，5.02mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(15mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(3.81g，15.06mmol，3eq)、乙酸鉀(1.23g，12.5mmol，2.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.409g，0.502mmol，0.1eq)且再脫氣5分鐘。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.4** (0.800g，55.70%)。MS(ES): *m/z* 287.18 $[M+H]^+$。

【1795】 合成化合物**1.5.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.5** (產率：62.0%)。MS (ES): *m/z* 316.76 $[M+H]^+$。

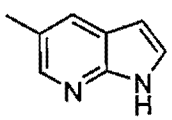
【1796】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.100g，0.317mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(5mL)中之溶液中添加**1.4** (0.228g，0.793mmol，2.5eq)、碳酸鈉(0.084g，0.793mmol，2.5eq)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.026g，0.031mmol，0.1eq)，脫氣10分鐘並在90℃下攪拌16小時。

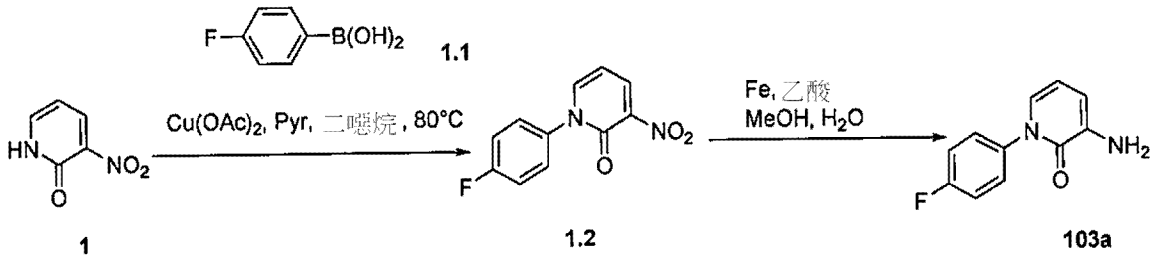
反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用16%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.6** (0.050g，35.92%)。MS(ES): *m/z* 440.52 $[M+H]^+$。

【1797】 合成化合物**I-222.** 將**1.6** (0.050g，0.113mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(1mL)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-222** (0.035g，88.06%)。MS (ES): *m/z* :350.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.65%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.79 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.38-8.35 (d, *J*=12Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.89-1.57 (d, *J*=8Hz, 6H)。

【1798】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**49**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1**之中間物。

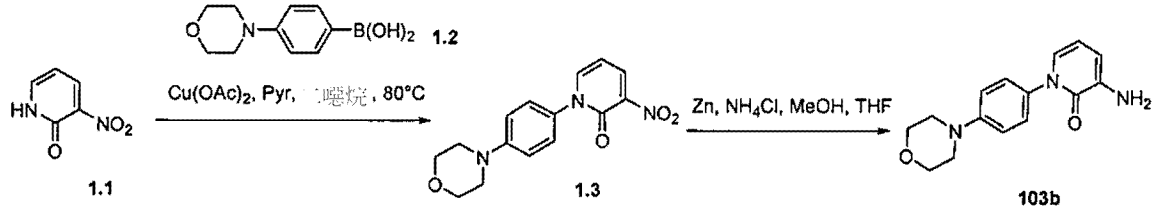
【1799】 表**49**

化合物	中間物	表徵資料
I-255		MS (ES): *m/z* : 364.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.24%，HPLC純度：96.28%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18-8.17 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.16-5.13 (s, 1H), 3.11-3.10 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.57-1.55 (d, *J*=8Hz, 6H)。



【1800】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.8g，5.71mmol，1.0eq)及**1.1** (1.58g，11.42mmol，2.0eq)於1,4-二噁烷(35mL)中之溶液中添加乙酸銅(1.5g，8.57mmol，1.5eq)、吡啶(3.8 mL)。在80℃下加熱反應混合物40小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用1N鹽酸洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (1g，23.94%)。MS(ES): *m/z* 235 $[M+H]^+$。

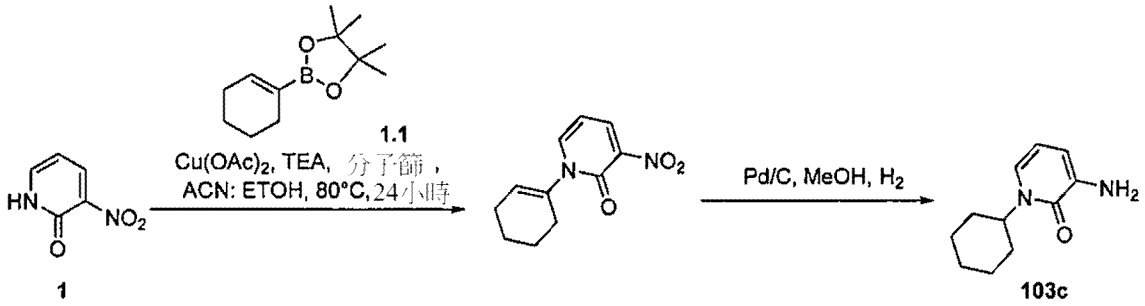
【1801】 合成化合物**103a.** 向**1.2** (0.1g，0.427mmol，1.0eq)及鐵(0.11g，2.13mmol，5.0eq)於甲醇(0.8mL)、水(0.2mL)中之混合物中添加乙酸(0.3mL，6.41mmol，15eq)。在60℃下加熱反應混合物1小時。反應完成後，過濾反應混合物，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103a** (0.4g，57.34%)。MS(ES): *m/z* 205 $[M+H]^+$。



【1802】 合成化合物**1.3.** 向**1** (1g，7.14mmol，1.0eq)及1.2 (2.9g，14.28mmol，2.0eq)於1,4-二噁烷(60mL)中之溶液中添加乙酸銅(1.9g，10.71mmol，1.5eq)及吡啶(5.0 mL)。在80℃下加熱反應混合物40小時。

反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用1N鹽酸洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.3** (1g，21.39%)。MS(ES): *m/z* 302 $[M+H]^+$。

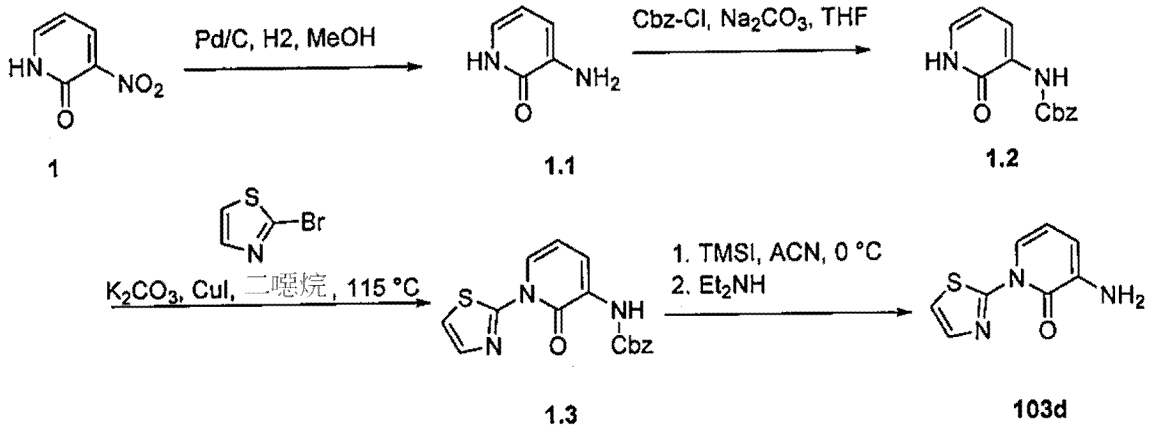
【1803】 合成化合物**103b.** 向**1.3** (0.40g，1.53mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇(5mL，1:1)中之溶液中添加鋅(0.99g，15.3mmol，10eq)及氯化銨(0.81g，15.3mmol，10eq)。在60℃下加熱反應混合物6小時。反應完成後，過濾反應混合物，減壓濃縮濾液，得到**103b** (0.21g，50.70%)。MS(ES): *m/z* 272 $[M+H]^+$。



【1804】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1g，7.14mmol，1.0eq)於乙腈:乙醇(1.3ml 2:1)中之溶液中添加2-(環己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(0.29g，14.2mmol，2.0eq)及乙酸銅(1.2g，7.14mmol，1.0eq)，隨後添加三乙胺(0.86g，8.56mmol，1.2eq)。在80℃下加熱反應混合物24小時。反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用15%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (0.570g，36.26%)。MS(ES): *m/z* 221。

【1805】 合成化合物**103c.** 向**1.2** (0.57g，4.07mmol，1.0eq)於甲醇(5mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.100g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減

壓濃縮濾液，得到**103c** (0.150g，16.74%)。MS(ES): *m/z* 193 $[M+H]^+$。



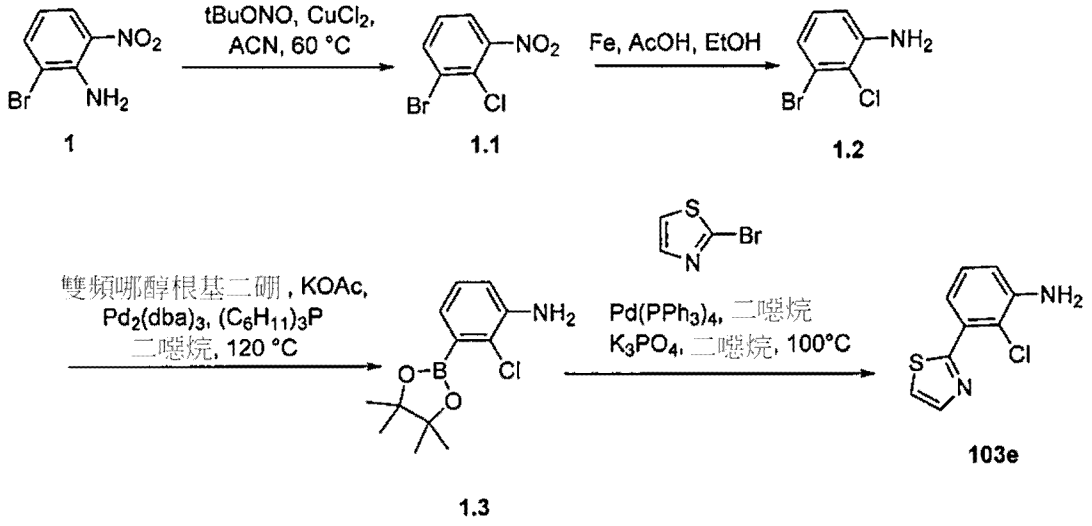
【1806】合成化合物**1.1.** 向**1** (5g，35.6mmol，1.0eq)於甲醇(50mL)中之溶液中添加鈀/木炭(2.0g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**1.1** (3.2g，81.43%)。MS(ES): *m/z* 111.12 $[M+H]^+$。

【1807】合成化合物**1.2.** 在0℃下，向**1.1** (3.2g，29.06mmol，1.0eq,)於四氫呋喃(65ml)中之溶液中添加碳酸鈉(6.1g，58.1mmol，2.0eq)及氯甲酸苯甲酯(6.2g，36.3mmol，1.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用15%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2**(2.1g，29.59%)。MS(ES): *m/z* 245 $[M+H]^+$。

【1808】合成化合物**1.3.** 向**1.2** (2.1g，8.60mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加2-溴噻唑(2.1g，12.9mmol，1.5eq)、碘化銅(0.16g，0.86mmol，0.1eq)。在115℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.3** (1.8g，63.95%)。

MS(ES): *m/z* 328 $[M+H]^+$。

【1809】 合成化合物**103d.** 向**1.3** (1.8g，7.37mmol，1.0eq)於乙腈(1mL)中之溶液中添加三甲基矽烷基碘(5.8g，29.4mmol，4.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。將二乙胺(0.1mL)添加至反應中並攪拌20分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103d** (0.60g，56.47%)。MS(ES): *m/z* 194 $[M+H]^+$。



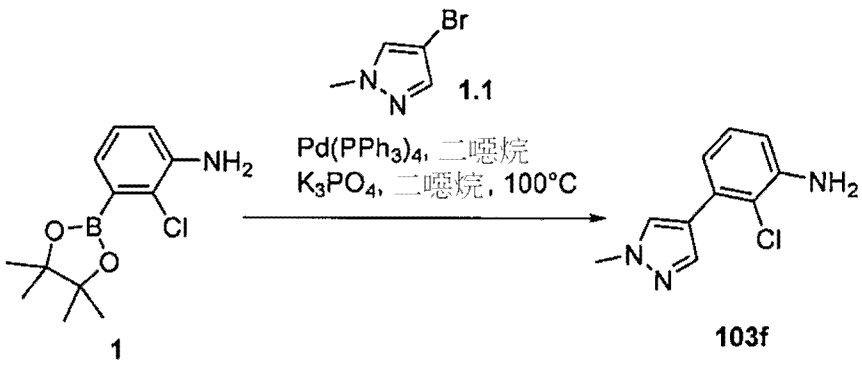
【1810】 合成化合物**1.1.** 向**1** (5g，23.04mmol，1.0eq)於乙腈(50mL)中之溶液中添加氯化銅(3.7g，27.64mmol，1.2eq)及亞硝酸第三丁酯。在60℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用100%己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.1** (3.8g，69.76%)。MS (ES): m/z 237.45 $[M+H]^+$。

【1811】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (3.8g，16.07mmol，1.0eq)於乙醇(30mL)中之溶液中添加鐵粉(4.4g，80.35mmol，5.0eq)及乙酸(5.7mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，反應混合物轉移至碳酸氫

鈉溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用12%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (3.0g，90.14%)。MS (ES): m/z 207.47 $[M+H]^+$。

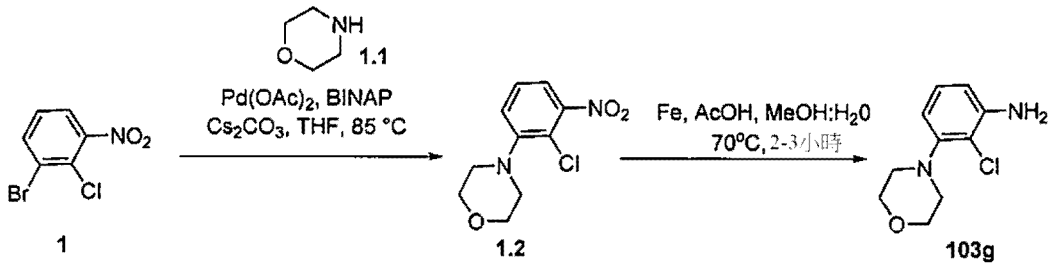
【1812】 合成化合物**1.3.** 向**1.2.** (3g，14.53mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(80mL)中之溶液中添加雙頻哪醇根基二硼(4.4g，17.43mmol，1.2eq)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.39g，0.43mmol，0.03eq)、三環己基膦(0.28g，1.01mmol，0.07eq)、乙酸鉀(2.1g，21.79mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下使反應混合物脫氣15分鐘。在120℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.3.** (2.8g，76.01%)。MS (ES): m/z 254.53$[M+H]^+$。

【1813】 合成化合物**103e.** 向**1.3.** (2.8g，11.04mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(25mL)中之溶液中添加2-溴噻唑 (1.8g，11.04mmol，1.0eq)、鈀-肆(三苯基膦) (2.5g，2.20mmol，0.2eq)及磷酸三鉀(4.6g，22.08mmol，2.0eq)。在氬氣氛圍下使反應混合物脫氣15分鐘。在100℃下加熱反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用12%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103e.** (0.50g，21.49%)。MS (ES): m/z 211.68$[M+H]^+$。



【1814】 合成化合物**1.** 化合物係根據**102e**之實驗方案合成。

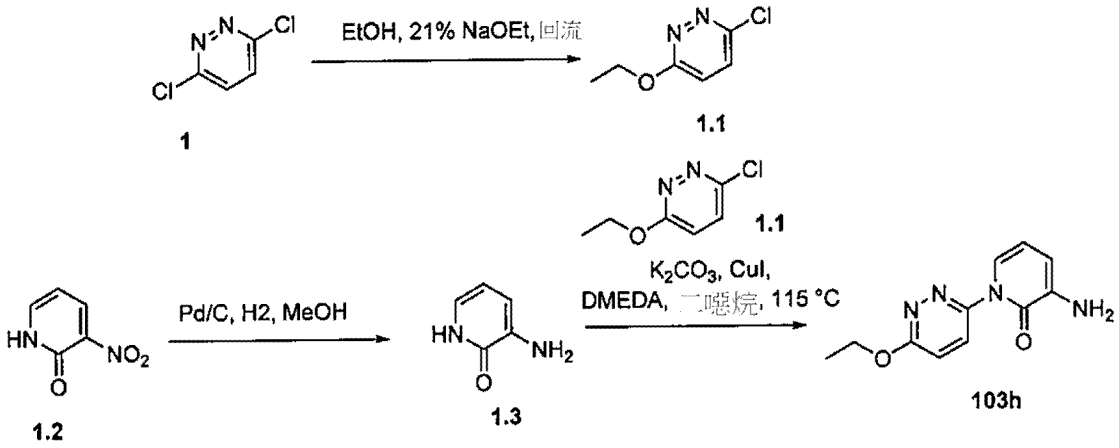
【1815】 合成化合物**103f**.向**1.** (2.0g，7.89mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(25mL)中之溶液中添加1.1 (1.2g，7.89mmol，1.0eq)、鈀-肆(三苯基膦) (1.8g，1.57mmol，0.2eq)及磷酸三鉀(3.3g，15.78mmol，2.0eq)。在氬氣氛圍下使反應混合物脫氣15分鐘並在100℃下加熱1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用12%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103f.** (0.53g，32.35%)。MS (ES): m/z 208.66[M+H]$^+$。



【1816】 合成化合物**1.2.** 向**1** (2.0g，8.46mmol，1.0eq)於四氫呋喃(3mL)中之溶液中添加乙酸鈀(0.189g，0.846mmol，0.1eq)及碳酸銫(4.11g，12.69mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加**1.1** (2.20g，25.38mmol，3eq)且再脫氣5分鐘。在85℃下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓

濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (1.1 g，49.50%)。MS(ES): *m/z* 243.60 $[M+H]^+$。

【1817】 合成化合物**103g.** 向**1.2** (1.1 g，4.43mmol，1.0eq)中添加甲醇:水之混合物(10mL,2:1)及乙酸(2.7g，44.3mmol，10eq)。在70℃下加熱反應混合物，接著逐份添加鐵粉(2.48g，44.3mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並過濾。用飽和碳酸氫鈉中和濾液並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在30%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**103g** (0.60 g，62.23%)。MS(ES): *m/z* 213.68 $[M+H]^+$。

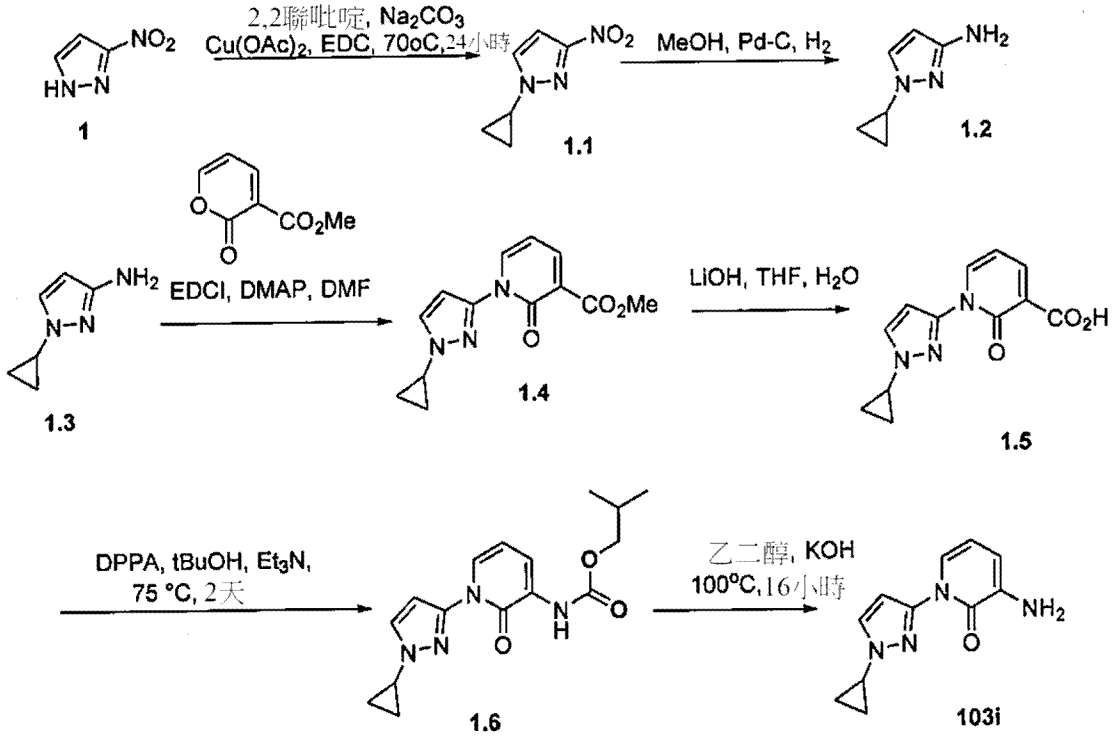


【1818】 合成化合物**1.1.** 在0℃下，向**1** (4g，26.8mmol，1.0eq)於乙醇(10.4mL)中之溶液中添加乙醇鈉(21%) (8.6mL，26.8mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化，得到純**1.1** (3.2g，75.15%)。MS(ES): m/z 159 [M+H]+。

【1819】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (15g，107.07mmol，1.0eq)於甲醇

(100mL)中之溶液中添加鈀/木炭(1.5g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**1.3** (11g，93.30%)。MS(ES): *m/z* 111 $[M+H]^+$。

【1820】 合成化合物**103h.** 向**1.3** (11g，99.89mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加**1.1** (17g，1.9.8mmol，1.1eq)、碳酸鉀(27g，199.78mmol，2.0eq)及1,2-二甲基乙二胺(35.1g， 39.95mmol，0.4eq)。在115℃溫度下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用15%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103h** (0.50g，2.16%)。MS(ES): m/z 233 $[M+H]^+$。



【1821】 合成化合物**1.1.** 向**1** (5g，44.22mmol，1.0eq)、1,2-二氯乙烷(100mL)之溶液中添加2,2聯吡啶(6.8g，44.22mmol，1.0eq)、碳酸鈉(9.3g，88.44mmol，2.0eq)及乙酸銅(8g，44.22mmol，1.0eq)。在70℃下

加熱反應混合物16小時。反應完成後，經由矽藻土過濾反應混合物並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.1** (3g，44.30%)。MS(ES): *m/z* 154.14 $[M+H]^+$。

【1822】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (3g，19.59mmol，1.0eq)於甲醇(60mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.85g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物16小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**1.2** (1.8g，74.16%)。MS(ES): *m/z* 124.16 $[M+H]^+$。

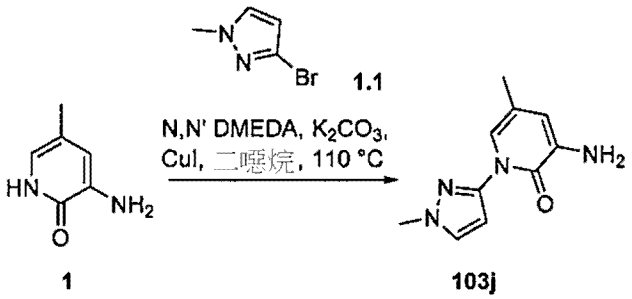
【1823】 合成化合物**1.4.** 在0℃下，向**1.3** (1g，8.12mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中之溶液中添加2-側氧基-2H-哌喃-3-甲酸甲酯(1.2g，8.12mmol，1.0eq),。在相同溫度下攪拌反應混合物3小時。添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基碳化二亞胺(2.0g，10.55mol, 1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.19g，1.62mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到**1.4** (0.60g，28.50%)。MS(ES): *m/z* 260.27 $[M+H]^+$。

【1824】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (0.60g，2.31mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(5mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.97g，23.1mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.5** (0.50g，1137.22%)。MS(ES): *m/z* 246.24 $[M+H]^+$。

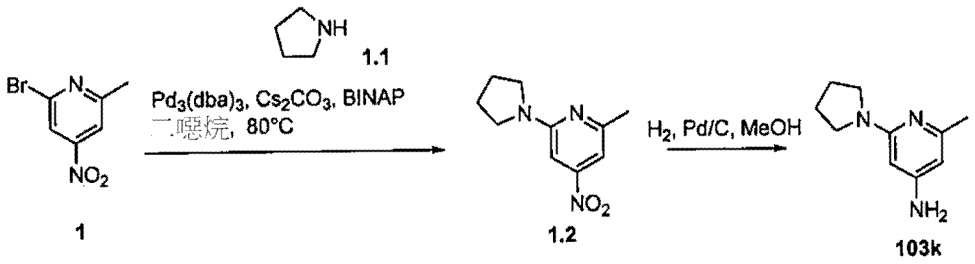
【1825】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.50g，26.32mmol，1.0eq)之溶液

中添加於第三丁醇(0.5mL)中之疊氮磷酸二苯酯(9.4g，34.21mmol，1.3eq)、三甲基胺(0.2mL)。在75℃下加熱反應混合物48小時。反應完成後，合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.6** (0.35g，4.20%)。MS(ES): *m/z* 317.36 $[M+H]^+$。

【1826】 合成化合物**103i** 向**1.6** (0.35g，0.94mmol，1.0eq)於乙二醇(4mL)中之溶液中添加氫氧化鉀 (0.10g，1.88mmol，2.0eq)。在100℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到**103i** (0.16g，78.03%)。MS(ES): *m/z* 217.24 $[M+H]^+$。

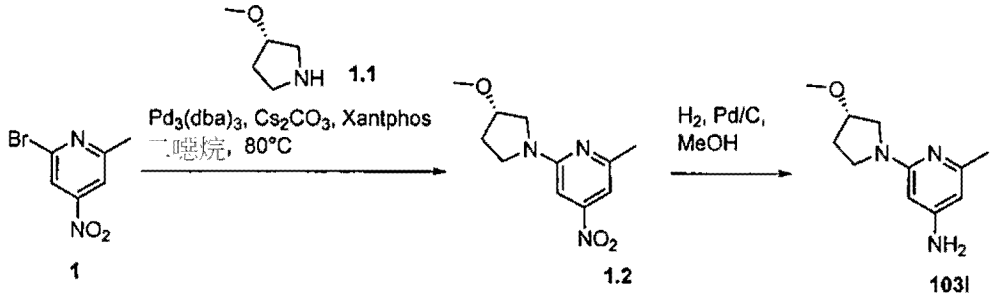


【1827】 合成化合物**103j.** 向**1** (1 g，8.06mmol，1.0eq)及**1.1** (1.56g，9.67mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(25mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.82g，20.15mmol，2.5eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.154g，0.806mmol，0.1eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.141g，1.612mmol，0.2eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在30%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**103j** (0.800g，48.63%)。MS(ES): *m/z* 205.23$[M+H]^+$。



【1828】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1g，4.61mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(5mL)中之溶液中添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0.420g，0.461mmol，0.1eq)及碳酸銫(4.5g，13.83mmol，3.0eq)及(2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘) (0.575g，0.922mmol，0.2eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加**1.1** (0.430g，5.99mmol，1.3eq)，脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.500g，52.36%)。MS(ES): *m/z* 207.23$[M+H]^+$。

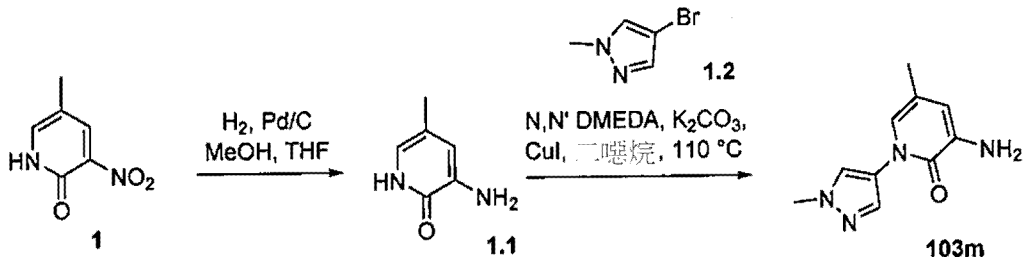
【1829】 合成化合物**103k.** 向**1.2** (0.500g，2.41mmol，1.0eq)於甲醇(7ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.200g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2-3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**103k** (0.400g，93.53%)。MS (ES): *m/z* 178.25 $[M+H]^+$。



【1830】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1g，4.61mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷

(20mL)中之溶液中添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0.422g，0.462mmol，0.1eq)及碳酸銫(4.51g，13.86mmol，3.0eq)及(2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘) (0.573g，0.924mmol，0.2eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘並添加**1.1** (0.955g，6.91mmol，1.5eq)，再脫氣5分鐘。在80℃下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在5%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.430g，39.33%)。MS(ES): *m/z* 238.26$[M+H]^+$。

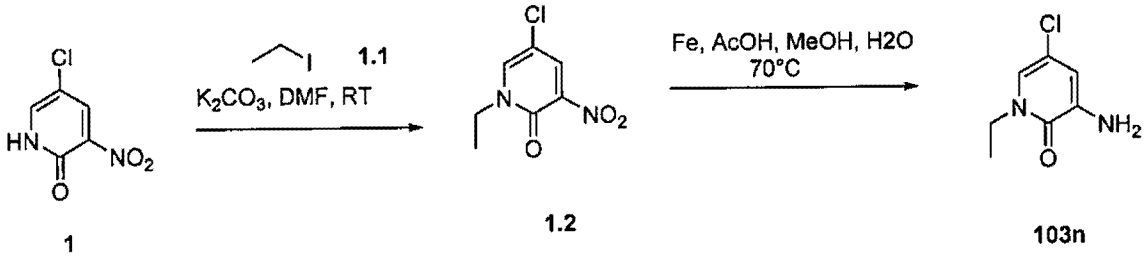
【1831】 合成化合物**103l.** 向**1.2** (0.430g，1.81mmol，1.0eq)於甲醇(10ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.100g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2-3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**103l** (0.380g，95.83%)。MS (ES): *m/z* 208.28 $[M+H]^+$。



【1832】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (4.0g，1.81mmol，1.0eq)於甲醇(60ml)中之溶液中添加鈀/木炭(2.0g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2-3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**1.1** (3.0g，93.11%)。MS (ES): *m/z* 125.14 $[M+H]^+$。

【1833】 合成化合物**103m.** 向**1.1** (1 g，8.06mmol，1.0eq)及**1.2** (1.56g，9.67mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加碳酸鉀

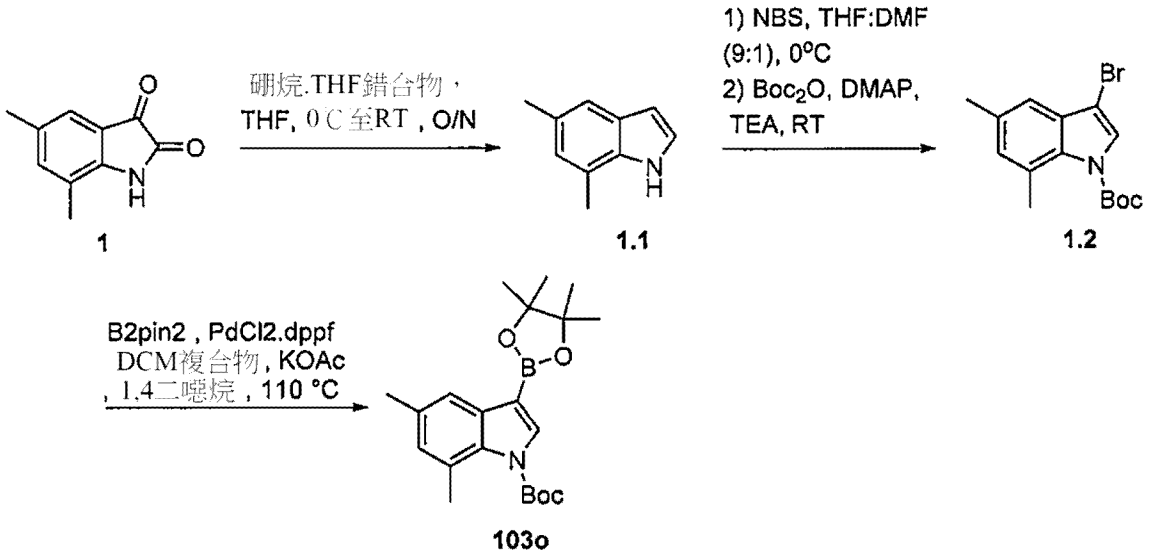
(2.22g，16.12mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.306g，1.612mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.283g，3.22mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在0.8%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**103m** (0.800g，48.63%)。MS(ES): *m/z* 205.23 $[M+H]^+$。



【1834】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (2.0g，11.46mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(40ml)中之溶液中添加碳酸鉀(4.47g，28.65mmol，2.5eq)。在室溫下逐滴添加碘乙烷(2.17g，17.19mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在20%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (1.2g，51.69%)。MS (ES): *m/z* 203.59 $[M+H]^+$。

【1835】 合成化合物**103n.** 向**1.2** (1.2g，5.92mmol，1.0eq)中添加甲醇:水之混合物(9mL，2:1)及乙酸(3.55g，59.2mmol，10eq)。在60℃下加熱反應混合物，接著逐份添加鐵粉(1.65g，29.6mmol，5eq)。在70℃下攪拌反應5小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並過濾。用飽和碳酸氫鈉中和濾液並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純

化且化合物在23%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**103n** (0.700 g，68.47%)。MS(ES): *m/z* 173.61 $[M+H]^+$。

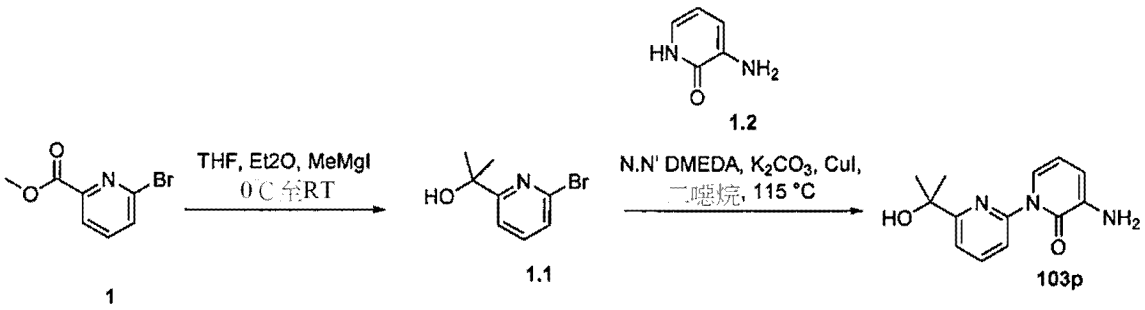


合成化合物**1.1.** 在0℃溫度下，向**1.** (10.0g，57.08mmol，1.0eq)於四氫呋喃(100ml)中之冷溶液中逐滴添加硼烷 四氫呋喃(114.0mL，114.16mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，添加5%鹽酸。反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在30%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (3.2g，39.61%)。MS (ES): *m/z* 146.21 $[M+H]^+$。

【1836】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (3.2g，22.04mmol，1.0eq)於四氫呋喃:二甲基甲醯胺之混合物(40mL，9:1)中之冷溶液中添加N-溴代琥珀醯胺(3.92g，22.04mmol，1eq)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘，隨後在相同溫度下添加三乙胺(7.79g，77.14mmol，3.5eq)、4-二甲基胺基吡啶(15mg)及二碳酸二第三丁酯(13.75g，66.12mmol，3eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得

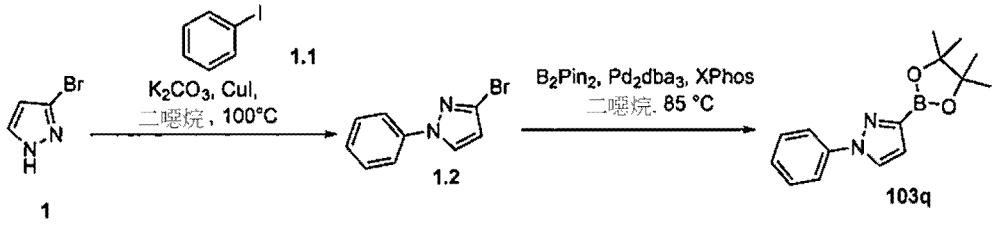
到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在5%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (3.2 g，44.79%)。MS(ES): *m/z* 325.22 $[M+H]^+$。

【1837】 合成化合物**103o.** 向**1.2** (3.2g，9.87mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(25mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(7.53g，29.61mmol，3eq)及乙酸鉀(2.90g，29.61mmol，3eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加二氯化1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) 二氯甲烷(0.241g，0.295mmol，0.03eq)且再脫氣5分鐘。在110℃下攪拌反應3小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用8%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103o** (1.2g，32.75%)。MS(ES): *m/z* 372.28 $[M+H]^+$。



【1838】 合成化合物**1.1.** 在氮氣下，向**1.** (3.0g，13.89mmol，1.0eq)於乙醚(100mL)中之冷溶液中添加碘化甲基鎂(2.0g，20.83mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應5分鐘。反應完成後，用1N鹽酸淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用碳酸氫鹽溶液洗滌有機層並合併且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (2.8g，93.31%)。MS (ES): *m/z* 217.05 $[M+H]^+$。

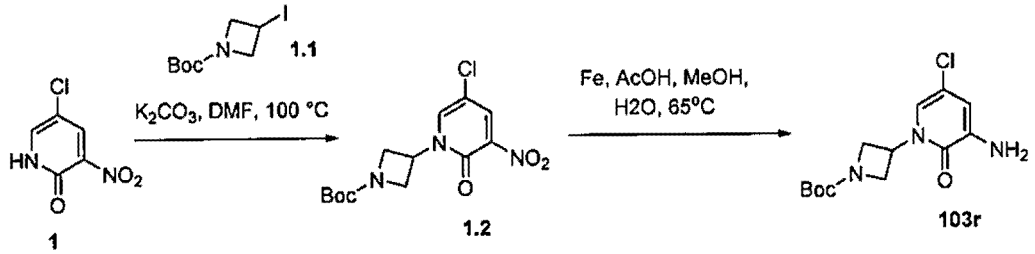
【1839】 合成化合物**103p.** 向**1.** (2.8 g，12.96mmol，1.0eq)及**1.2** (1.28g，11.66mmol，0.9eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.57g，25.92mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.492g，2.59mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.456g，5.18mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在115℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在19%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**103p** (1.6g，50.34%)。MS(ES): *m/z* 246.48 $[M+H]^+$。



【1840】 合成化合物**1.2.** 向**1** (2g，13.61mmol，1.0eq)及**1.1** (3.3g，16.33mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(30mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.2g，30.62mmol，2.25eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.258g，1.36mmol，0.1eq)及1,2-二胺基環己烷(0.386g，2.72mmol，0.2eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在7%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (1.8g，29.30%)。MS(ES): *m/z* 224.07$[M+H]^+$。

【1841】 合成化合物**103q.** 向**1.2** (1.8g，8.07mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(18mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(4.1g，16.14mmol，2eq)及乙酸鉀(2.38g，24.21mmol，3eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物

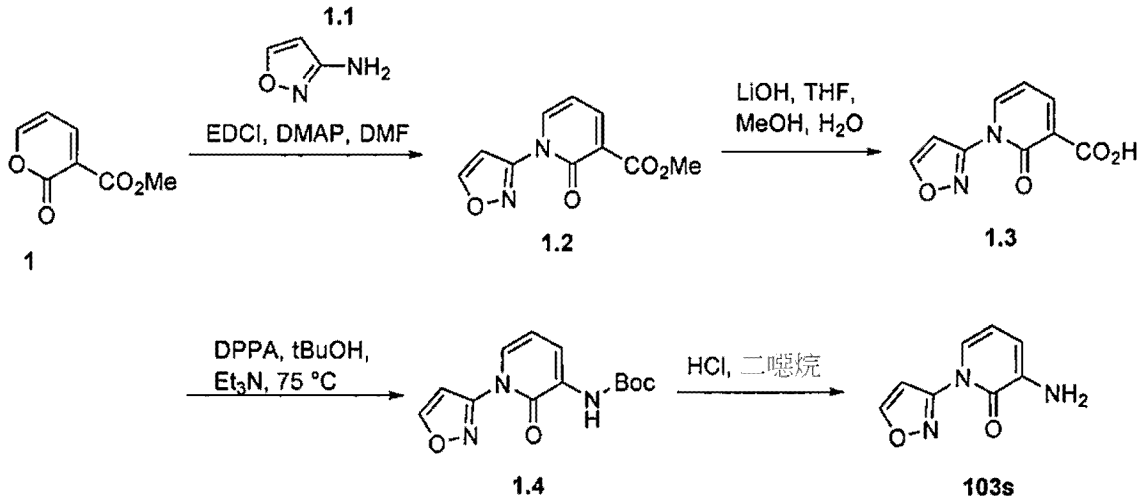
脫氣10分鐘，接著添加2-二環已基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.010g，0.160mmol，0.02eq)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.073g，0.080mmol，0.01eq)，再脫氣5分鐘。在85℃下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用27%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103q** (1g，45.88%)。MS(ES): *m/z* 271.14 $[M+H]^+$。



【1842】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (1.0g，5.73mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(10ml)中之溶液中添加碳酸鉀(1.98g，14.35mmol，2.5eq)。在室溫下逐滴添加**1.1** (2.43g，8.59mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在9%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (0.450g，23.82%)。MS (ES): *m/z* 330.74 $[M+H]^+$。

【1843】 合成化合物**103r.** 向**1.2** (0.450g，1.36mmol，1.0eq)中添加甲醇:水之混合物(4mL，2:1)及乙酸(0.816g，13.6mmol，10eq)。在65℃下加熱反應混合物，接著逐份添加鐵粉(0.380g，6.8mmol，5eq)。在65℃下攪拌反應5小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並過濾。用飽和碳酸氫鈉中和濾液並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一

步純化且化合物在16%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**103r** (0.300 g，73.33%)。MS(ES): *m/z* 300.76 $[M+H]^+$。



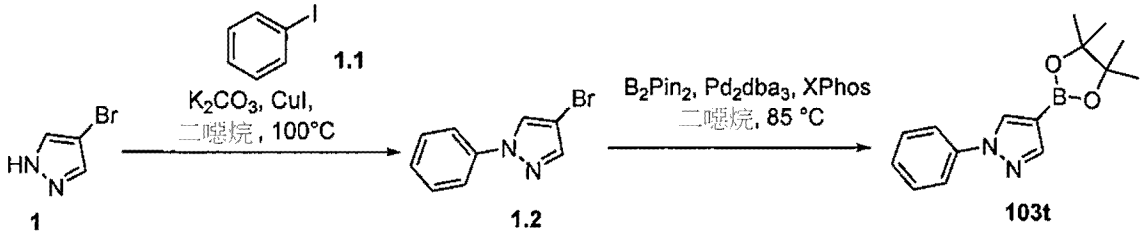
【1844】 合成化合物**1.2.** 向**1** (2g，12.98mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.09g，12.98mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.61g，16.87mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.395g，3.24mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (1.0g，35%)。MS(ES): *m/z* 221.18 $[M+H]^+$。

【1845】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (1g，4.54mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(40mL，2:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.953g，22.7 mmol，5eq)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在

2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3** (0.675g，72.09%)。MS(ES): *m/z* 207.16 $[M+H]^+$。

【1846】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.675g，3.27mmol，1eq)於第三丁醇(8mL)中之溶液中添加三乙胺(0.561g，5.56mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(1.16g，4.25mmol，1.3eq)，隨後在75℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在15%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4** (0.480g，52.87%)。MS(ES): *m/z* 278.28 $[M+H]^+$。

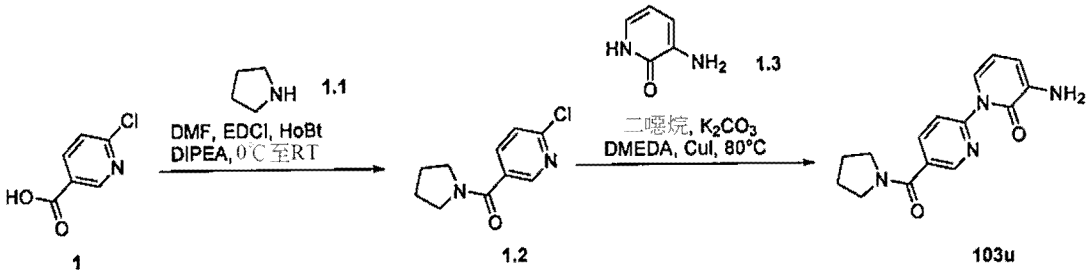
【1847】 合成化合物**103s.** 在室溫下，將**1.4** (0.480g，1.73mmol，1eq)於鹽酸之二噁烷溶液(6mL)中之溶液攪拌16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**103s** (0.250g，81.52%)。MS(ES): *m/z* 178.16 $[M+H]^+$。



【1848】 合成化合物**1.1.** 向**1** (5g，34.02mmol，1.0eq)及**1.1** (8.33g，40.42mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(40mL)中之溶液中添加碳酸鉀(10.56g，76.54mmol，2.25eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.646g，3.40mmol，0.1eq)及1,2-二胺基環己烷(0.589g，6.80mmol，0.2eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物

質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在7%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (3.2g，42.17%)。MS(ES): *m/z* 224.07[M+H]$^+$。

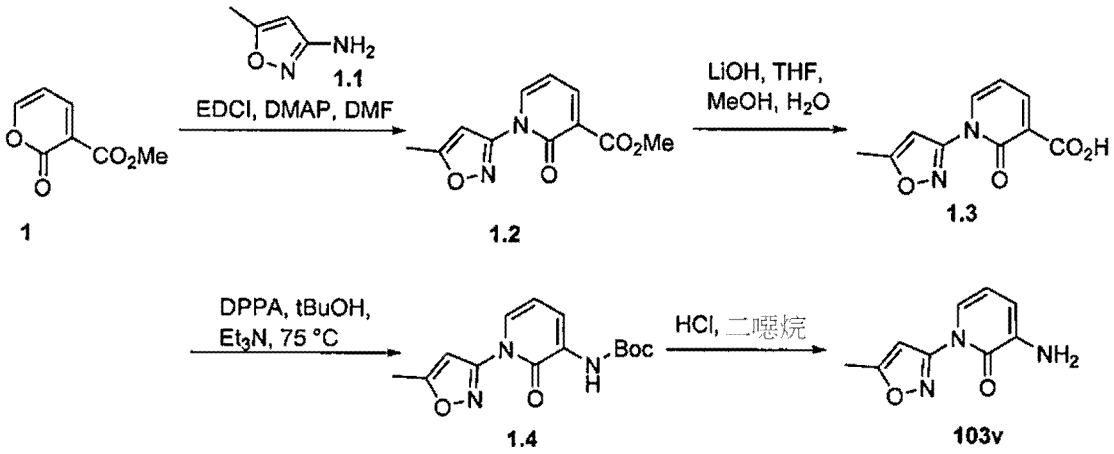
【1849】 合成化合物**103t.** 向**1.2** (2.7g，8.07mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(30mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(3.7g，16.14mmol，1.2eq)、乙酸鉀(2.38g，24.21mmol，2eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.116g，0.160mmol，0.02eq)、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.110g，0.080mmol，0.01eq)，再脫氣5分鐘。在85℃下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用27%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103t** (1.2g，36.70%)。MS(ES): *m/z* 271.14 [M+H]$^+$。



【1850】 合成化合物**1.2.** 向**1** (4g，25.39mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(40mL)中之冷溶液中添加1-羥基苯并三唑(4.11g，30.47mmol，1.2eq)、二異丙基乙胺(5.25mL，101.56mmol，4.0eq)並添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(8.28g，43.16mmol，1.7eq)。在0℃溫度下攪拌反應混合物15分鐘。再添加**1.1** (2.17g，30.47mmol，1.2eq)並在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合

物在8%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.2** (2.5g，46.74%)。MS(ES): *m/z* 211.66 $[M+H]^+$。

【1851】合成化合物**103u.** 向**1.2** (1g，4.75mmol，1eq)及**1.3** (0.627g，5.70mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.31g，9.5mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.190g，0.95mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.167g，1.9mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**103u** (0.500g，37.05%)。MS(ES): *m/z* 285.32 $[M+H]^+$。



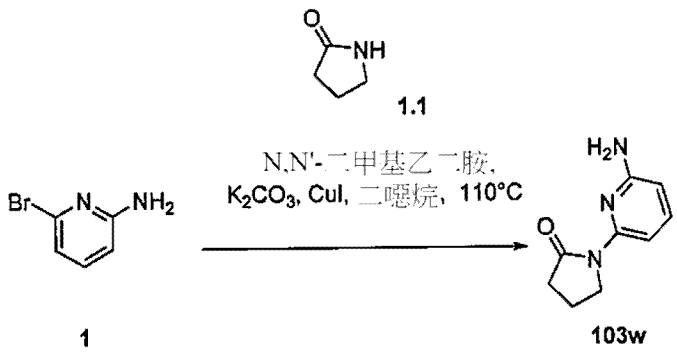
【1852】合成化合物**1.2.** 向**1** (3g，19.47mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(30mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.92g，19.47mmol，1eq)。在0℃溫度下攪拌反應混合物3小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(3.92g，25.31mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.594g，4.86mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其

藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (1.7g，37.29%)。MS(ES): *m/z* 235.21 $[M+H]^+$。

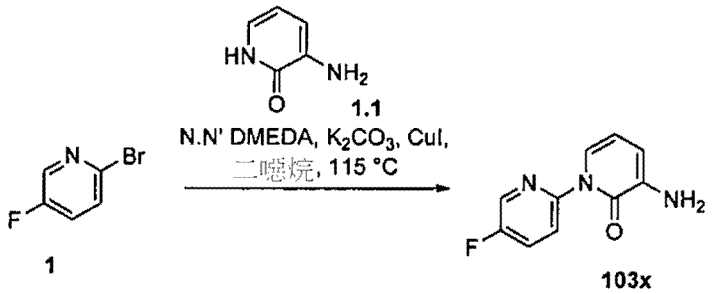
【1853】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (1.7g，7.26mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(68mL，2:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.52g，36.3 mmol，5eq)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3** (1.3g，81.34%)。MS(ES): *m/z* 221.18 $[M+H]^+$。

【1854】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (1.3g，5.90mmol，1eq)於第三丁醇(20mL)中之溶液中添加三乙胺(1.01g，10.03mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(2.10g，7.67mmol，1.3eq)，隨後在75℃下加熱48小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在15%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4** (0.400g，23.26%)。MS(ES): *m/z* 292.31 $[M+H]^+$。

【1855】 合成化合物**103v.** 在室溫下，將**1.4** (0.400g，1.37mmol，1eq)於鹽酸之二噁烷溶液(5mL)中之溶液攪拌16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**103v** (0.250g，95.23%)。MS(ES): *m/z* 292.19 $[M+H]^+$。

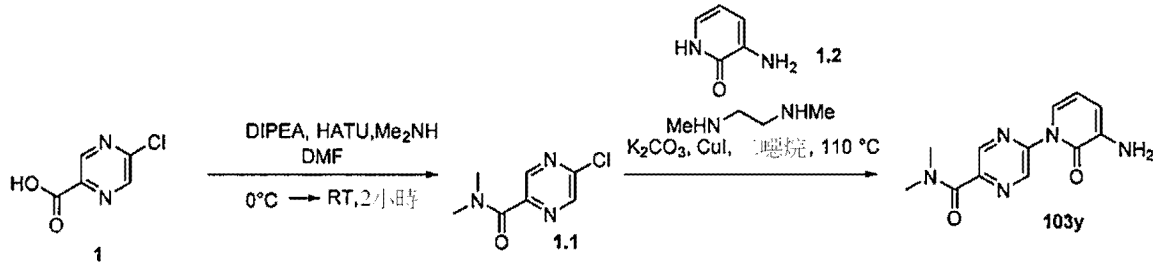


【1856】 合成化合物**103w.** 向**1** (0.500g，2.89mmol，1eq)及**1.1** (0.295g，3.47mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(5mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.797g，5.78mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.109g，0.578mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.101g，1.15mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱6小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**103w** (0.320g，62.49%)。MS(ES): *m/z* 178.2 $[M+H]^+$。



【1857】 合成化合物**103x.** 向**1.** (1 g，5.68mmol，1.0eq)及**1.1** (1.25g，11.36mmol，2eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.56g，11.36mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.324g，1.70mmol，0.3eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.150g，1.70mmol，0.3eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在115℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併

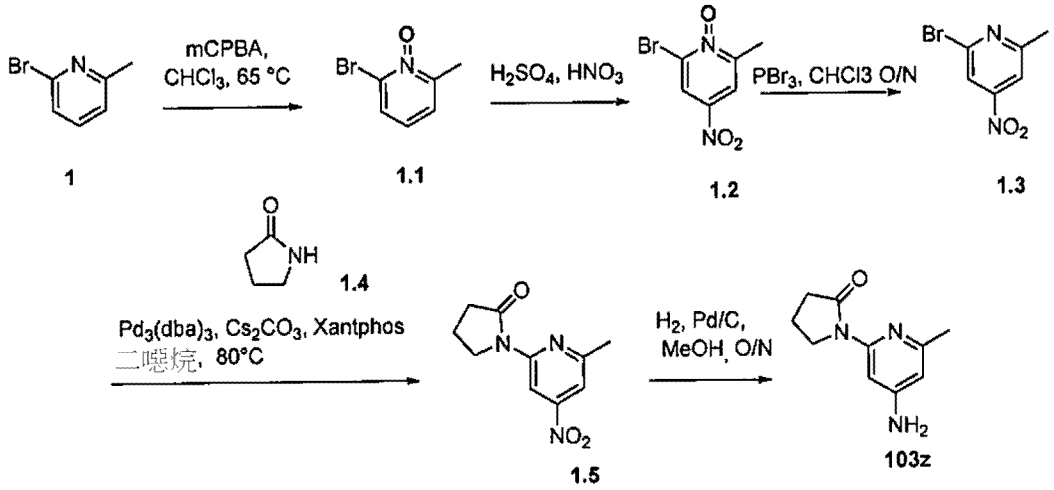
有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在0.4%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**103x** (0.800g，68.61%)。MS(ES): *m/z* 206.19 $[M+H]^+$。



【1858】 合成化合物**1.1.** 向**1** (3g，18.92mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(30mL)中之冷溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽 (8.65g，22.70mmol，1.2eq)並在室溫下攪拌20分鐘。再向反應混合物中添加冷卻之二異丙基乙胺(7.32mL，56.76mmol，3.0eq)，隨後添加二甲基胺(0.851g，18.92mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在0.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.1** (2.5g，71.18%)。MS(ES): *m/z* 186.61 $[M+H]^+$。

【1859】 合成化合物**103y.** 向**1.1** (3g，13.47mmol，1.2eq)及**1.2** (0.989g，11.22mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(30mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.71g，26.94mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.371g，2.69mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.474g，5.38mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉

由管柱層析法進一步純化且化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**103y** (1.2g，41.24%)。MS(ES): *m/z* 260.27 $[M+H]^+$。



【1860】 合成化合物**1.1.** 向**1** (10g，58.13mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(100mL)中之冷溶液中添加間氯過氧苯甲酸(20g，116.26mmol，2eq)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，過濾反應混合物，用1N氫氧化鈉洗滌濾液。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在27%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.1** (8g，73.19%)。MS(ES): *m/z* 189.02 $[M+H]^+$。

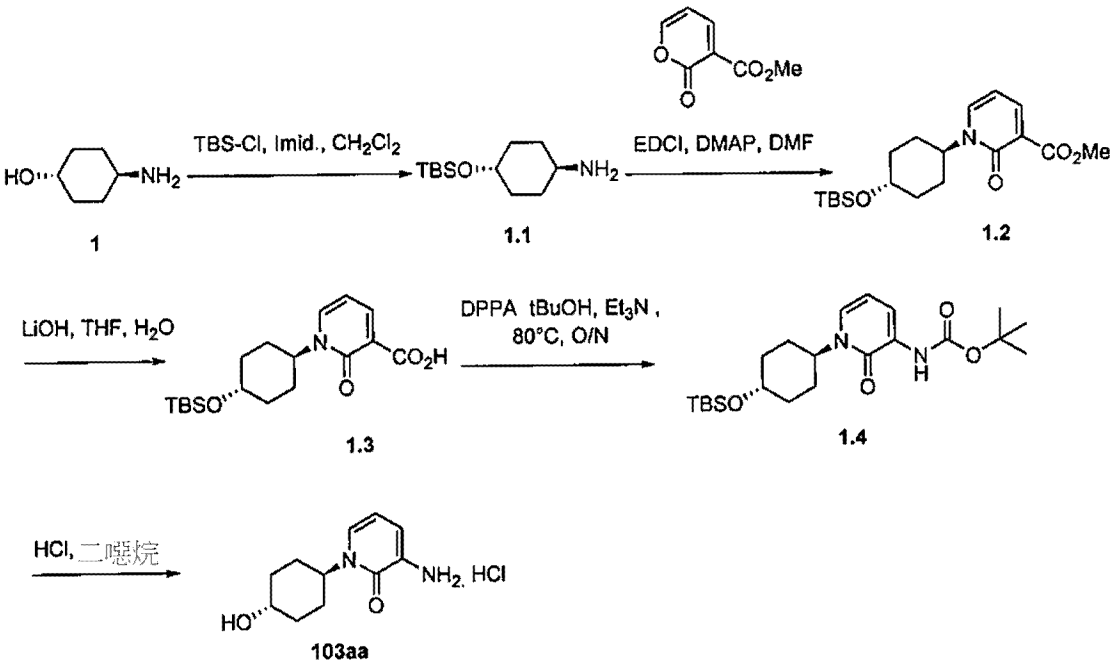
【1861】 合成化合物**1.2.** 向冷卻之**1.1** (8g，42.55mmol，1.0 eq)中添加硫酸(11.33mL，212.77mmol，5eq)及硝酸(8.96mL，202.11mmol，4.75eq)。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘。再在80℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中，產物沈澱析出。過濾產物並充分乾燥，得到純**1.2** (5g，50.43%)。MS(ES): *m/z* 234.02 $[M+H]^+$。

【1862】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (5g，21.46mmol，1.0 eq)於氯仿(50mL)中之溶液中添加三溴化磷(7.6mL，64.38mmol，3eq)。在60℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的2N氫

氧化鈉中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到純**1.3** (3.2g，68.72%)。MS(ES): *m/z* 218.02 $[M+H]^+$。

【1863】 合成化合物**1.5.**化合物係使用B之通用程序合成，得到**1.5** (1.2g，58.86%)。MS (ES): *m/z* 222.22 $[M+H]^+$。

【1864】 合成化合物**103z.** 向**1.5** (1.2g，1.81mmol，1.0eq)於甲醇(17ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.300g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物16小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**103z** (0.550g，53.02%)。MS (ES): *m/z* 192.03 $[M+H]^+$。



【1865】 合成化合物**1.1.** 向**1** (10g，86.82mmol，1.0eq)於二氯甲烷(200mL)中之溶液中添加咪唑(29.5g，434.1mmol，5.0eq)及第三丁基二甲基矽烷基氯化物(19.6g，130.23mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得

到粗物質。其藉由combi flash，使用5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.1** (7.2g，36.14%)。MS(ES): *m/z* 230.44 $[M+H]^+$。

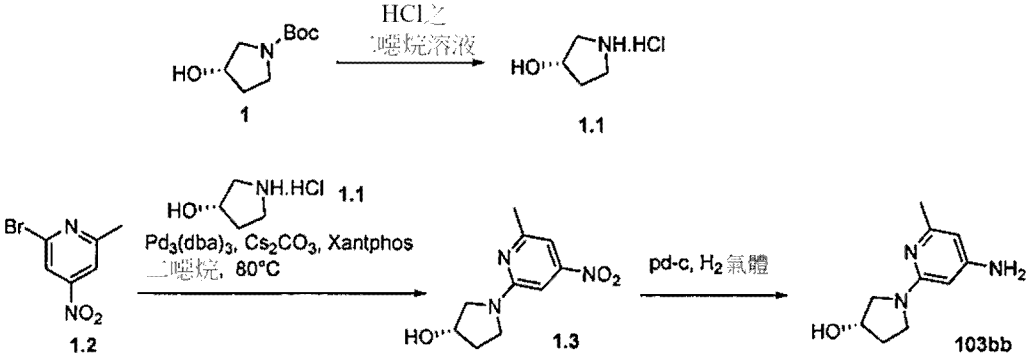
【1866】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (7.2g，31.38mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(40mL)中之溶液中添加2-側氧基-2H-哌喃-3-甲酸甲酯(4.8g，31.38mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物7小時，隨後添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基碳化二亞胺(6.5g，34.51mol, 1.1eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.95g，7.84mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.2** (2.7g，23.54%)。MS(ES): *m/z* 366.55 $[M+H]^+$。

【1867】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (2.7g，7.39mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(5mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(3.1g，73.9mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.3** (2.2g，84.73%)。MS(ES): *m/z* 352.52 $[M+H]^+$。

【1868】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (2.2g，6.26mmol，1.0eq)於第三丁醇(35mL)中之溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(2.7g，10.01mmol，1.6eq)、三甲基胺(1.5mL)。在75℃下加熱反應混合物18小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，

使用5%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.4** (1.27g，48.01%)。MS(ES): *m/z* 423.64 $[M+H]^+$。

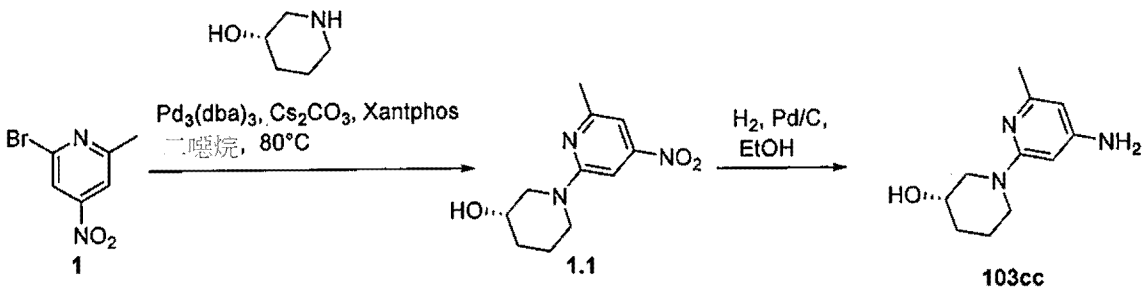
【1869】合成化合物**103aa.** 在0℃下，向**1.4** (1.27g，3.00mmol,1.0eq)於無水二氯甲烷(10mL)中之溶液中添加4M鹽酸之二噁烷溶液(5mL)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**103aa** (0.50g，69.35%)。MS(ES): *m/z* 245.72 $[M+H]^+$。



【1870】合成化合物**1.1.** 向**1** (2g，26.8mmol，1.0eq)中添加鹽酸之1,4-二噁烷溶液(2mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其與乙醚一起攪拌並過濾，得到純**1.1** (1.2g，85.97%)。MS(ES): m/z 88.12 [M+H]+。

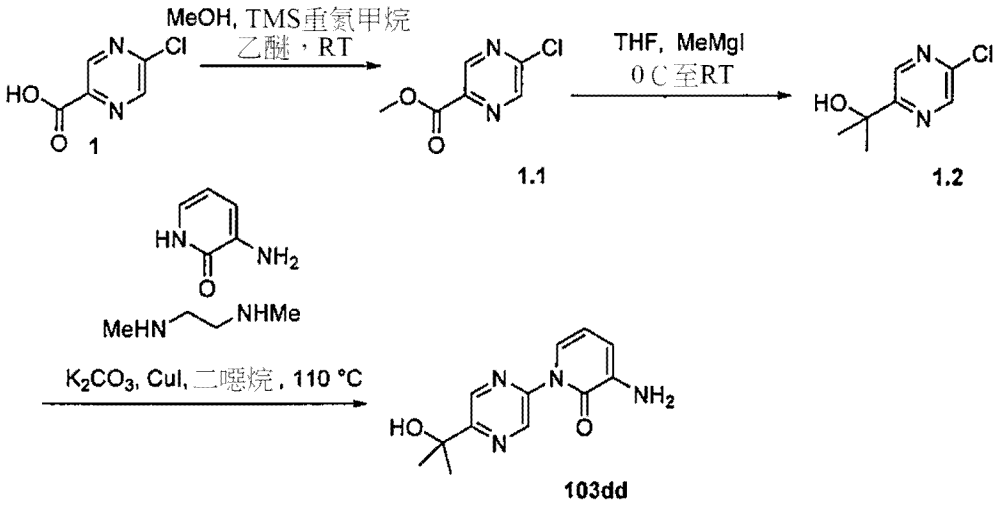
【1871】合成化合物**1.3.** 化合物係使用B之通用程序合成，得到**1.3** (0.700, 56.71%)。MS (ES): *m/z* 224.23 $[M+H]^+$。

【1872】合成化合物**103bb.** 向**1.3** (0.700g，3.14mmol，1.0eq)於甲醇(15mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.200g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**103bb** (0.380g，62.71%)。MS(ES): *m/z* 194.25 $[M+H]^+$。



【1873】 合成化合物**1.1.** 向**1** (1.5g，4.61mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加(S)-哌啶-3-醇(0.69g， 6.91mmol， 1.5eq)、碳酸銫(4.5g，13.83mmol，3.0eq)。在氬氣氛圍下使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.42g，0.46mmol，0.1eq)及2-二苯基膦基萘(0.57g，0.92mmol，0.2eq)，再脫氣5分鐘。在80℃下攪拌反應4 小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用3%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.1** (0.93g，85.07%)。MS(ES): *m/z* 238.26 $[M+H]^+$。

【1874】 合成化合物**103cc.** 向**1.1** (0.93g，3.92mmol，1.0eq)於甲醇(10mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.20g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**103cc** (0.62g，76.31%)。MS(ES): *m/z* 208.02 $[M+H]^+$。

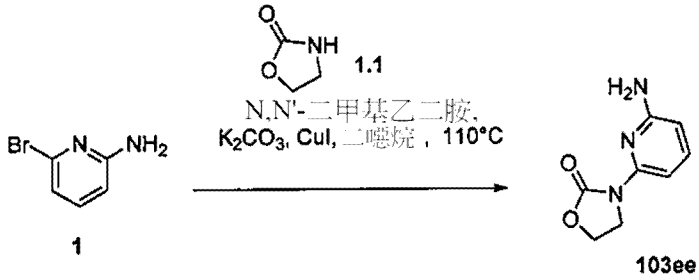


【1875】合成化合物**1.1.** 向**1** (2g，12.62mmol，1.0eq)於甲醇(14mL)中之溶液中添加三甲基矽烷重氮甲烷(2.8g，25.24mmol，2.0eq)及乙醚(14mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，反應混合物減壓濃縮，得到殘餘物。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純**1.1** (1.5g，73.50%)。MS(ES): *m/z* 173.57 $[M+H]^+$。

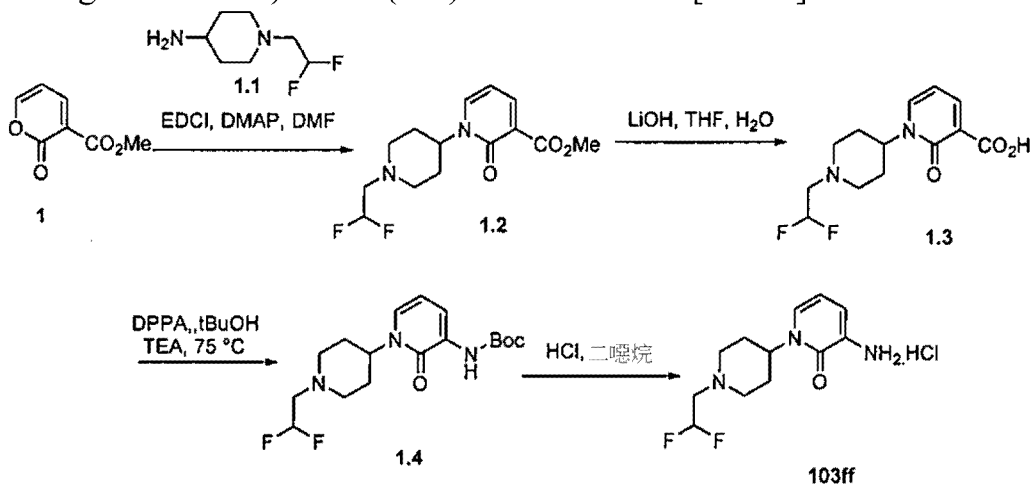
【1876】合成化合物**1.2.** 在-10℃下，向**1.1** (1.6g，9.27mmol，1.0eq)於四氫呋喃(4mL)中之溶液中添加碘化甲基鎂(2.12mL)。在0℃下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至稀鹽酸中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，藉由使用10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.2** (0.60g，26.28%)。MS(ES): *m/z* 173.5 $[M+H]^+$。

【1877】合成化合物**103dd.** 向**1.2.**(0.56g，3.24mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(9mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.89g，6.48mmol，2.0eq)、碘化銅(0.18g，0.97mmol，0.3eq)、3-胺基吡啶-2(1H)-酮(0.71g，6.348mmol，2.0eq)及N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.08g，0.97mmol，0.3eq)。在110℃下加熱反應混合物2小時。將反應混合物轉移至冰冷的水

中並藉由乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，藉由使用2%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到**103dd** (0.28g，35.05%)。MS(ES): *m/z* 247.27 $[M+H]^+$。



【1878】 合成化合物**103ee.** 向**1** (1g，5.78mmol，1.0eq)及**1.1** (0.75g，8.67mmol，1.5eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.5g，11.56mmol，2.0eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，添加碘化銅(0.10g，0.57mmol，0.1eq)及N,N-二甲基乙二胺(0.10g，1.15mmol，0.2eq)。在100℃下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用70%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103ee** (0.75g，72.42%)。MS(ES): *m/z* 180.18 $[M+H]^+$。



【1879】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1.40g，9.08mmol，1.0eq)於二甲基

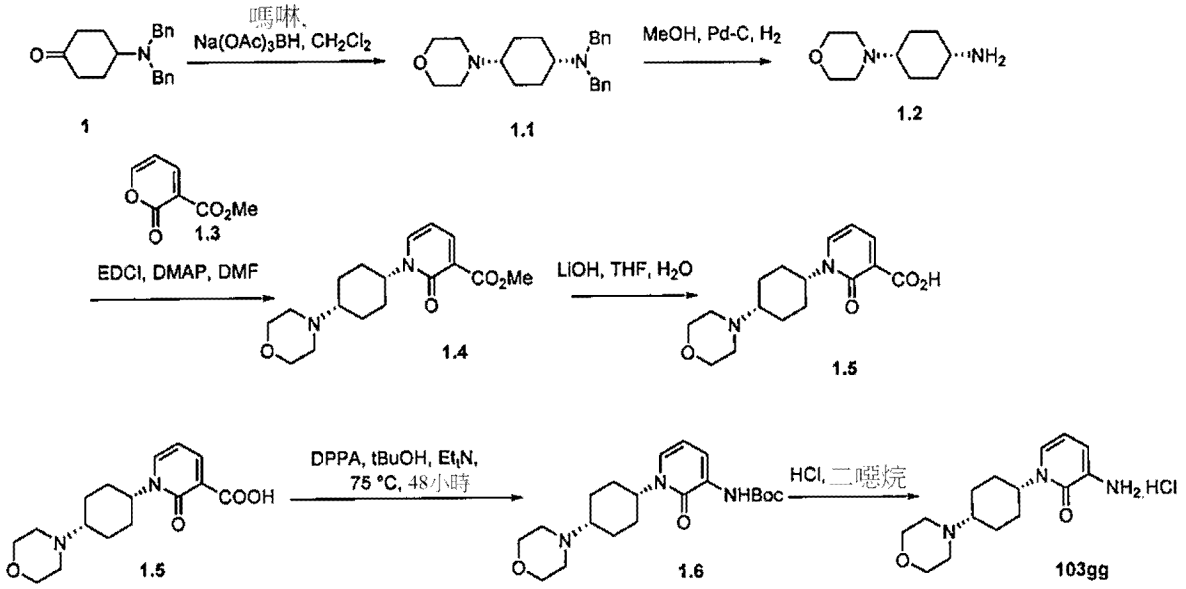
甲醯胺(10mL)中之溶液中添加**1.1** (1.49g，9.08, 1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.6g，13.62mol, 1.5eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.27g，2.27mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.2** (0.62g，22.73%)。MS(ES): *m/z* 301.31 $[M+H]^+$。

【1880】 合成化合物**1.3.** 向**1.2**(0.62g，2.06mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(5mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.86g，20.6mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.3** (0.35g，59.22%)。MS(ES): *m/z* : 287.28 $[M+H]^+$。

【1881】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (0.35g，1.22mmol，1.0eq)於第三丁醇(3mL)中之溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(0.53g，1.95mmol，1.6eq)、三甲基胺(2.5mL)。在75℃下加熱反應混合物18小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用5%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.4** (0.21g，48.06%)。MS(ES): *m/z* 357.40 $[M+H]^+$。

【1882】 合成化合物**103ff.** 向**1.4** (0.21g，0.58mmol，1.0eq)中添加鹽酸之1,4-二噁烷溶液(2mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應完

成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，將其與乙醚一起攪拌並過濾，得到純**103ff** (0.11g，63.73%)。MS (ES): m/z 294.74 $[M+H]^+$。



【1883】 合成化合物**1.1.** 向**1** (10g，34.08mmol，1.0eq)於二氯甲烷(250mL)中之溶液中添加嗎啉(4.4g，51.12mmol，1.5eq)及三乙醯氧基硼氫化鈉(10.8g，51.12mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應混合物18小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.1** (6.5g，52.32%)。MS(ES): *m/z* 365.53 $[M+H]^+$。

【1884】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (6.5g，17.83mmol，1.0eq)於甲醇(60mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.5g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**1.2** (2.7g，82.17%)。MS(ES): *m/z* 185.28 $[M+H]^+$。

【1885】 合成化合物**1.4.** 向**1.2** (2.7g，14.65mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(25mL)中之溶液中添加**1.3** (2.2g，14.65mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳

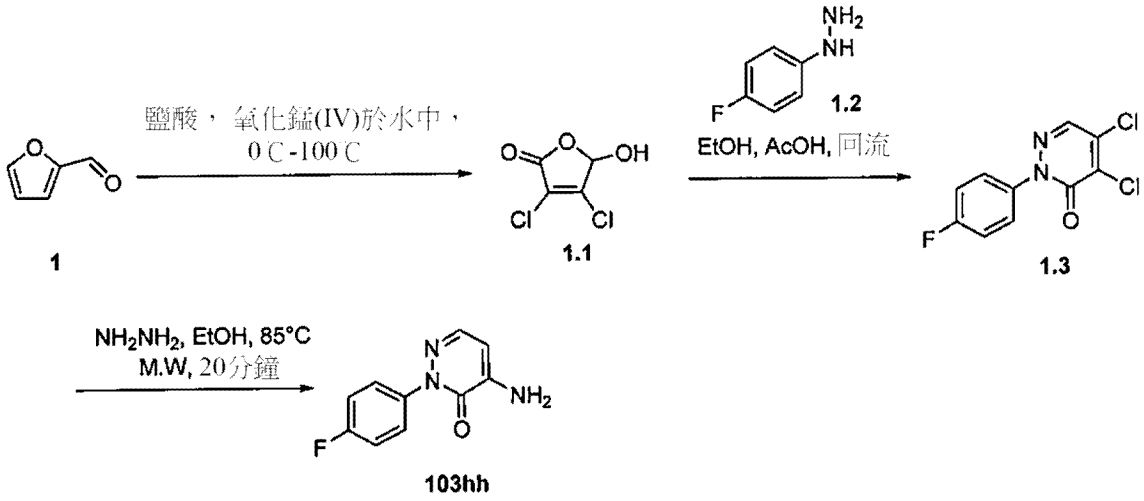
化二亞胺鹽酸鹽(3.6g，19.04mol, 1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.44g，3.66mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.4** (1.2g，25.56%)。MS(ES): *m/z* 321.39 $[M+H]^+$。

【1886】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (1.2g，3.75mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(5mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.5g，37.5mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.5** (0.81g，70.59%)。MS(ES): *m/z* : 307.36 $[M+H]^+$。

【1887】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.81g，2.64mmol，1.0eq)於第三丁醇(10mL)中之溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(1.2g，4.48mmol，1.7eq)、三甲基胺(0.26g，2.64mmol，1.7eq)。在75℃下加熱反應混合物48小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用5%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.6** (0.41g，41.08%)。MS(ES): *m/z* 378.49 $[M+H]^+$。

【1888】 合成化合物**103gg.** 在0℃下，向**1.6** (0.41g，1.09mmol，1.0eq)於無水二氯甲烷(4mL)中之溶液中添加4M鹽酸之二噁烷溶液(8mL)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**103gg** (0.14g，

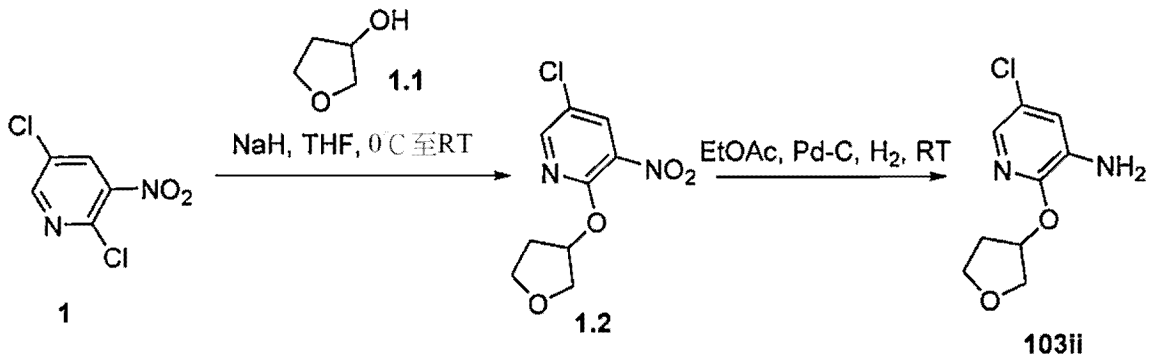
41.07%)。MS(ES): *m/z* 314.83 $[M+H]^+$。



【1889】合成化合物**1.1.** 在0℃下，向二氧化錳(3.2g，374.65mmol，3.6eq)於鹽酸(200mL)中之冷溶液中添加**1** (10g，104.07mmol，1.0eq)。在60℃下攪拌反應混合物30分鐘。再添加二氧化錳(1.8g，208.14mmol，2.0eq,)。在100℃下加熱反應混合物。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，並將殘餘物溶解於乙醚中並減壓濃縮，得到**1.1** (5g，28.43%)。MS(ES): *m/z* 169.96 $[M+H]^+$。

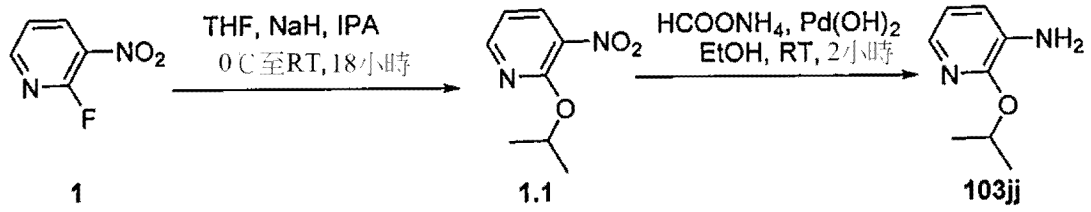
【1890】合成化合物**1.3.** 向**1.1** (5g，29.59mmol，1.0eq)及**1.2** (3.7g，29.59mmol，1.0eq)於乙醇(80mL)中之溶液中添加乙酸(8mL)。在100℃下攪拌反應混合物5小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。向其中添加水並濾出固體，充分乾燥，得到**1.3** (2.6g，33.91%)。MS(ES): *m/z* 260.06 $[M+H]^+$。

【1891】合成化合物**103hh.** 向**1.3** (2.6g，10.04mmol，1.0eq)於乙醇(10mL)中之溶液中添加水合肼(1.9g，100.4mmol，10eq)。在微波中，在85℃下攪拌反應混合物20分鐘。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由combi flash，使用5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103hh** (0.50g，24.28%)。MS(ES): *m/z* 206.19 $[M+H]^+$。



【1892】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (1g，5.18mmol，1.0eq)於四氫呋喃(20mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.311g，7.77mmol，1.5eq)，隨後添加**1.1** (0.502g，5.70mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在13%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.350g，27.61%)，MS(ES): *m/z* 245.63[M+H]$^+$。

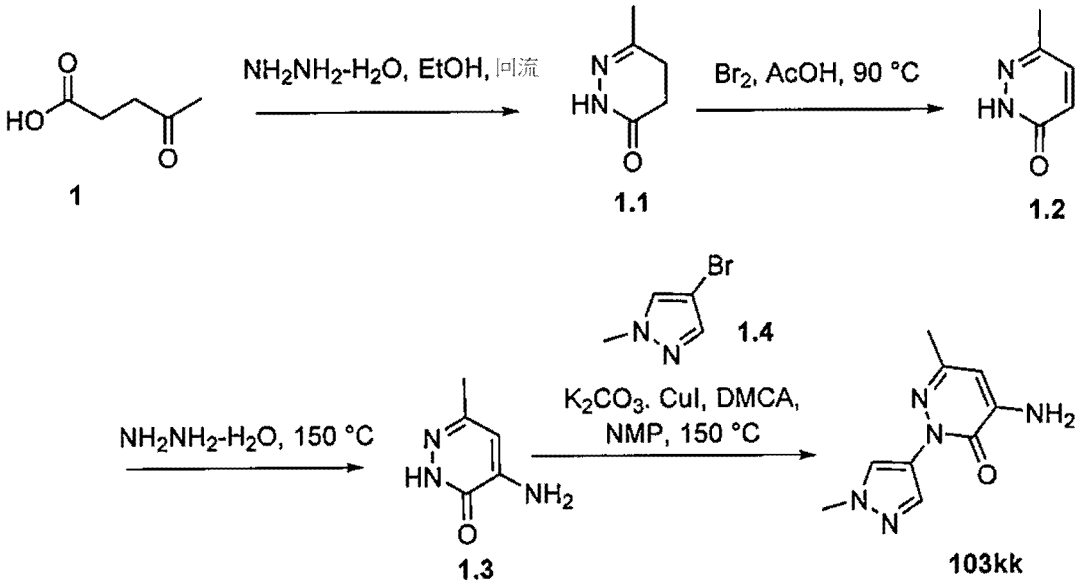
【1893】 合成化合物**103ii.** 向**1.2** (0.350g，1.43mmol，1.0eq)於乙酸(20ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.160g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物16小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在17%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**103ii** (0.165g，53.73%)。MS (ES): *m/z* 215.05 [M+H]$^+$。



【1894】 合成化合物**1.1.** 在0℃下，向氫化鈉(0.35g，14.78mmol，1.05eq)於四氫呋喃(20mL)中之經冷卻懸浮液中添加異丙醇(2.1g，14.78mmol，1.05eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，隨後添加**1** (2g，

14.08mmol，1.0eq)。再在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下攪拌18小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至冰-水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用70%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.1** (1.3g，50.70%)。MS(ES): *m/z* 182.18 $[M+H]^+$。

【1895】合成化合物**103jj.** 向**1.1** (1.3g，7.14mmol，1.0eq)於乙醇(60mL)中之溶液中添加甲酸銨(2.2g，35.7mmol，5.0eq)及氫氧化鈀(0.20g)。在90℃下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**103jj** (1.05g，96.68%)。MS(ES): *m/z* 153.20 $[M+H]^+$。



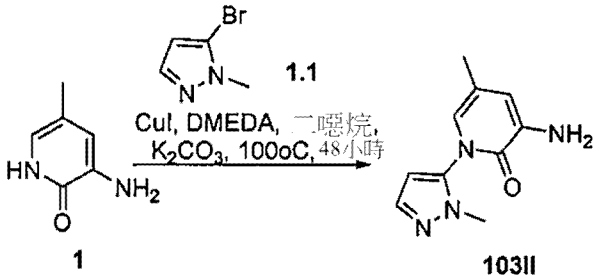
【1896】合成化合物**1.1.** 向**1** (5g，0.43mmol，1.0eq)於乙醇(30mL)中之溶液中添加水合肼(25.8g，0.51mmol，1.2eq)。使反應混合物回流3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到**1.1** (4.5g，93.20%)。MS(ES): *m/z* 113.13 $[M+H]^+$。

【1897】合成化合物**1.2.** 在0℃下，向**1.1** (4.5g，40.13mmol，

1.0eq)於乙酸(40mL)中之溶液中逐滴添加溴(4.8g，60.19mmol，1.5eq)。在90℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中，過濾並用水洗滌。減壓濃縮濾液，得到**1.2** (2.5g，56.57%)。MS(ES): *m/z* 111.12 $[M+H]^+$。

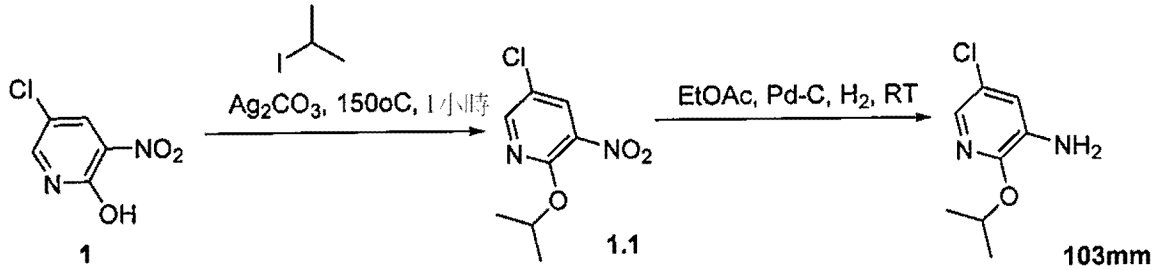
【1898】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (2.5g，22.70mmol，1.0eq)中添加水合肼(2.6g，52.21mmol，2.3eq)。在150℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用5%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.3** (0.60g，21.12%)。MS(ES): *m/z* 125.13 $[M+H]^+$。

【1899】 合成化合物**103kk.** 向**1.3** (0.60g，4.79mmol，1.0eq)於N-甲基-2-吡咯啶酮(20mL)中之溶液中添加**1.4** (0.92g，5.74mmol，1.2eq)、二甲基乙醯胺(0.34g，2.39mmol，0.5eq)、碘化銅(0.91g，4.79mmol，1.0eq)及碳酸鉀(1.3g，9.58mmol，2.0eq)。在150℃下加熱反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，藉由使用2%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到**103kk** (0.50g，50.81%)。MS(ES): *m/z* 206.22 $[M+H]^+$。



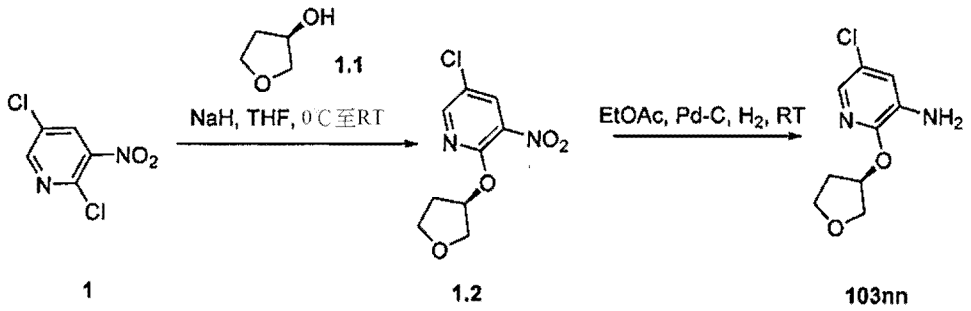
【1900】 合成化合物**103ll.** 向**1.** (2g，16.11mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加**1.1** (3.1g，19.33mmol，1.2eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(4.4g，32.22mmol，

2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.42g，4.83mmol，0.3eq)及碘化銅(0.45g，2.41mmol，0.15eq)。在100℃下加熱反應混合物48小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**103ll** (產率：3.95%)。MS (ES): *m/z* 205.23 $[M+H]^+$。



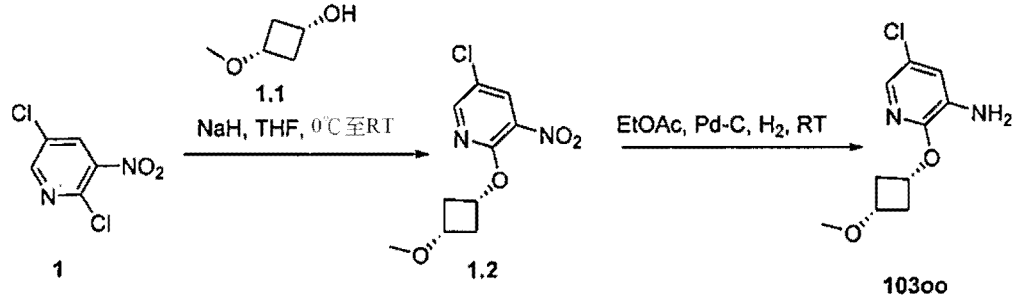
【1901】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (1.5g，8.59mmol，1.0eq)中逐滴添加碳酸銀(2.8g，10.30mmol，1.2eq)及2-碘丙烷(1.7mL，17.78mmol，2.0eq)。在150℃下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由2%乙酸乙酯/己烷進一步純化，得到純**1.1** (1.1g，59.09%)。MS(ES): *m/z* 217.62 $[M+H]^+$。

【1902】 合成化合物**103mm.** 向**1.1** (1.1g，5.08mmol，1.0eq)於乙酸乙酯(10mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.10g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物24小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**103mm** (0.70g，73.86%)。MS(ES): *m/z* 187.64 $[M+H]^+$。



【1903】 合成化合物**1.2.** 在0℃下，向氫化鈉(0.55g，23.32mmol，1.5eq)於四氫呋喃(20mL)中之懸浮液中添加**1.1** (1.5g，17.10mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，隨後在相同溫度下添加**1** (3g，15.55mmol，1.0eq)。再在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下攪拌12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (0.75g，19.72%)。MS(ES): *m/z* 245.66 $[M+H]^+$。

【1904】 合成化合物**103nn.** 向**1.2** (0.75g，3.07mmol，1.0eq)於乙酸乙酯(10mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.10g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**103nn** (0.50g，75.98%)。MS(ES): *m/z* 215.65 $[M+H]^+$。

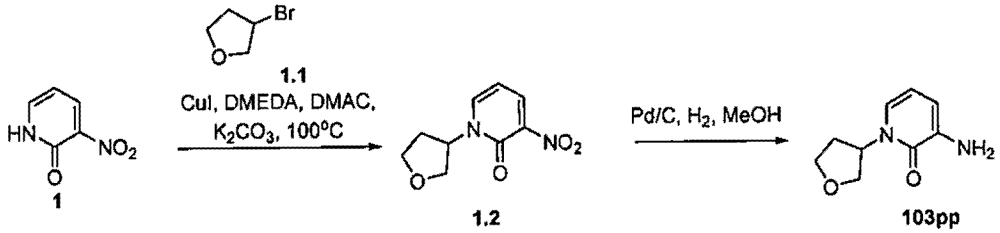


【1905】 合成化合物**1.1.** 化合物係根據**103qq.**之實驗方案合成，得到**1.1**。

【1906】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (0.407g，3.99mmol，1.1eq)於四氫

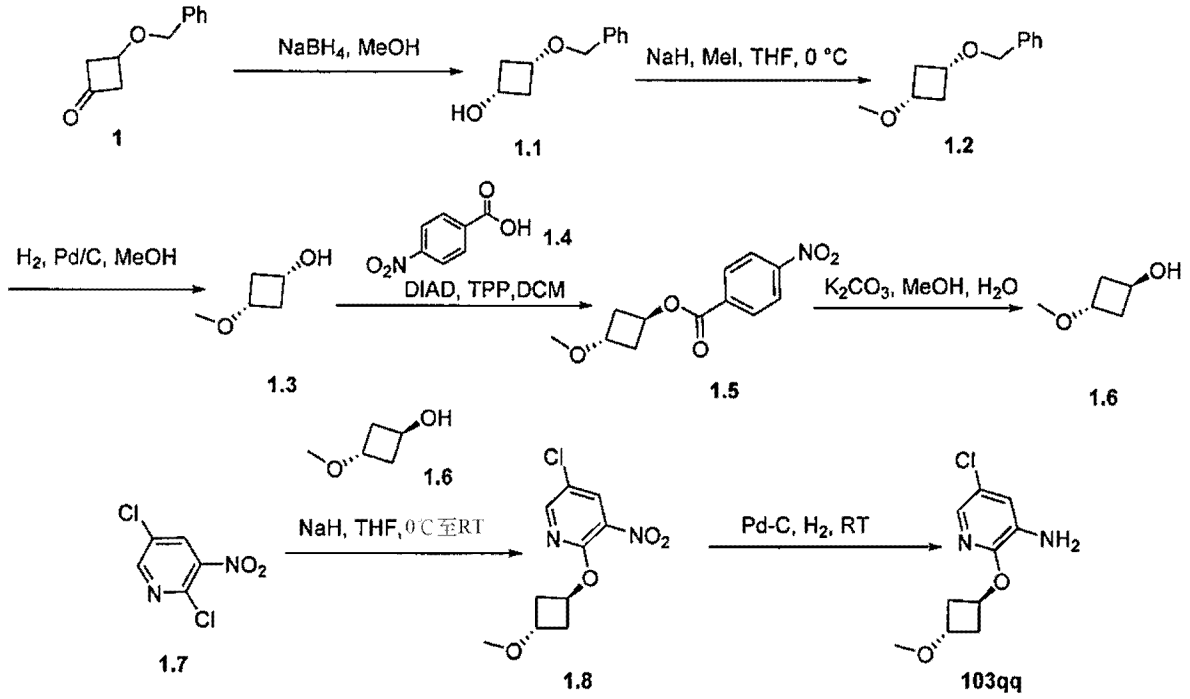
呋喃(7mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.159g，3.99mmol，1.1eq)，隨後添加**1** (0.700g，3.63 mmol，1eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在6%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.550g，58.62%)，MS(ES): *m/z* 259.66 $[M+H]^+$。

【1907】 合成化合物**103oo.** 向**1.2** (0.550g，2.13mmol，1.0eq)於乙酸乙酯(6ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.200g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2-3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**103oo** (0.432g，88.84%)。MS (ES): *m/z* 229.68 $[M+H]^+$。



【1908】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1 g，7.14mmol，1.0eq)及**1.1** (1.29g，8.57mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.97g，14.28mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.269g，1.42mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.251g，2.85mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在0.4%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.2** (0.650g，43.32%)。MS(ES): *m/z* 211.19 $[M+H]^+$。

【1909】 合成化合物**103pp.** 向**1.2** (0.650g，3.09mmol，1.0eq)於甲醇(7ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.100g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2-3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**103pp** (0.407g，73.03%)。MS (ES): *m/z* 181.21 $[M+H]^+$。



【1910】 合成化合物**1.1.** 在0℃下，向**1** (5.0g，28.3mmol，1.0eq)於甲醇(50mL)中之冷溶液中添加硼氫化鈉(1.6mL，42.5mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到純**1.2.** (3.5g，69.21%)。MS (ES): *m/z* 179.23 $[M+H]^+$。

【1911】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (3.5g，19.64mmol，1.0eq)於四氫呋喃(35mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(1.18g，29.46 mmol，1.5eq)，隨後添加碘甲烷(1.84mL，29.46 mmol，1.5eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗**1.2** (3.1g，82.11%)，

MS(ES): *m/z* 193.26 $[M+H]^+$。

【1912】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (3.1g，16.12mmol，1.0eq)於甲醇(30ml)中之溶液中添加鈀/木炭(1.5g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2-3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**1.3** (1.6g，97.16%)。MS (ES): *m/z* 103.13 $[M+H]^+$。

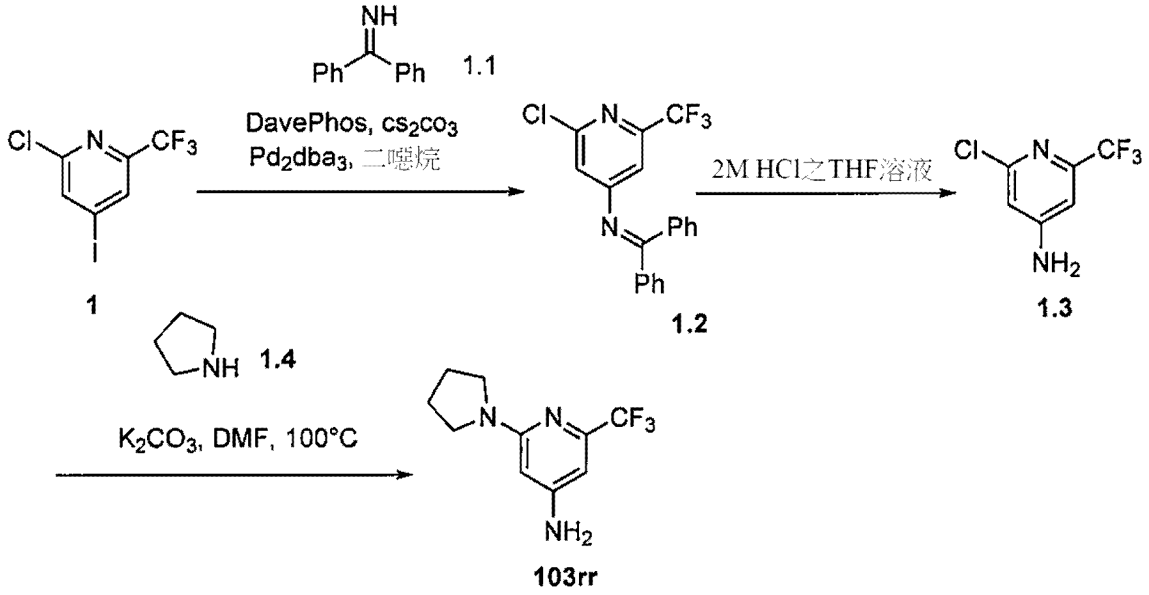
【1913】 合成化合物**1.5.** 向**1.3** (0.700g，6.85mmol，1eq)於二氯甲烷(16mL)中之溶液中添加**1.4** (1.15g，6.85mmol，1eq)及三苯基膦(2.15g，8.22mmol，1.2eq)。在0℃下逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(1.66g，8.22mmol，0.15eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在15%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.5** (0.480g，27.88%)。MS(ES): *m/z* 252.24 $[M+H]^+$。

【1914】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.480g，1.91mmol，1eq)於甲醇(5mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.527g，3.82mmol，2eq)及水(1mL)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.6** (0.190g，97.37%)。MS(ES): *m/z* 103.13 $[M+H]^+$。

【1915】 合成化合物**1.8.** 向**1.6** (0.166g，1.63mmol，1.05eq)於四氫呋喃(3mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.042g，1.63mmol，1.05eq)，隨後添加**1.7** (0.300g，1.55 mmol，1eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機

層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在6%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.8** (0.180g，44.77%)，MS(ES): *m/z* 259.66 $[M+H]^+$。

【1916】 合成化合物**103qq.** 向**1.8** (0.180g，0.695mmol，1.0eq)於甲醇(3ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.150g)。在室溫下，使氫氣淨化穿過反應混合物2-3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**103qq** (0.100g，62.84%)。MS (ES): *m/z* 229.68 $[M+H]^+$。

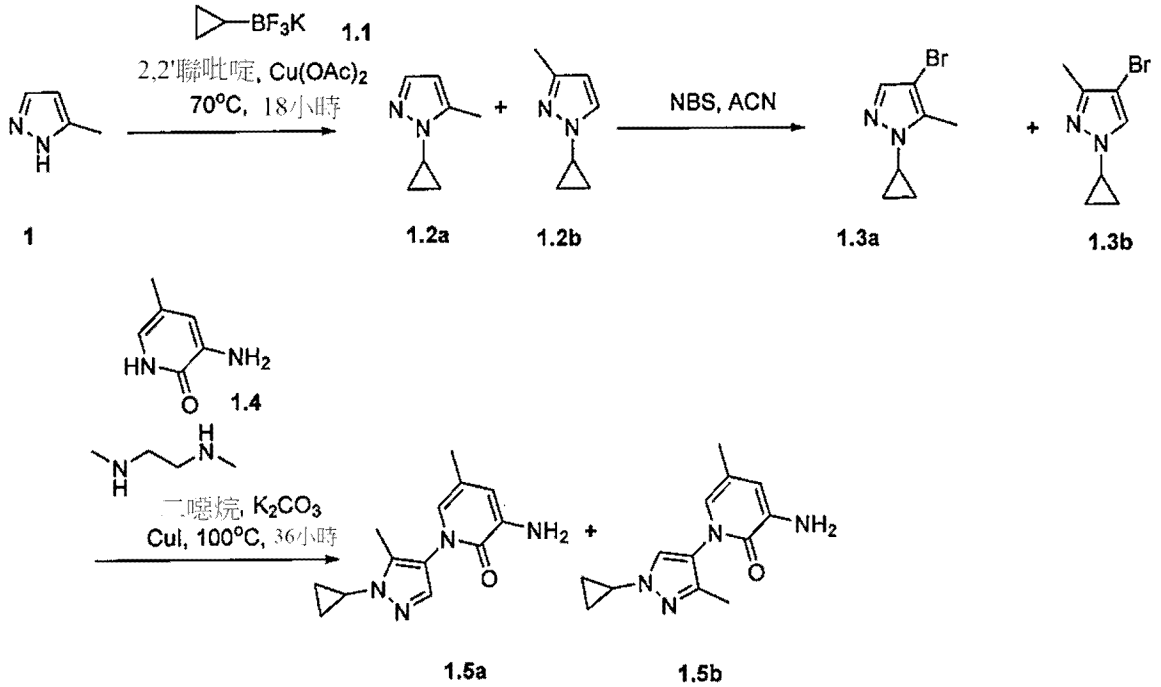


【1917】 合成化合物**1.2.** 向**1** (5g，16.26mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(50mL)中之溶液中添加**1.1** (3.29g，17.89mmol，1.1eq)、碳酸銫(13.21g，40.65mmol，2.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.744g，0.813mmol，0.05eq)及2-二環己基膦基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(0.480g，1.22mmol，0.075eq)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由

combi flash，使用6%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (2.8g，47.72%)。MS(ES): *m/z* 361.76. $[M+H]^+$。

【1918】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (2.8g，7.76mmol，1eq)於四氫呋喃(28mL)中之冷溶液中逐滴添加2M鹽酸(2.8mL)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在14%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3** (1.4g，91.77%)。MS(ES): *m/z* 197.56 $[M+H]^+$。

【1919】 合成化合物**103rr.** 向**1.3** (1.4g，7.12mmol，1eq)及**1.4** (0.760g，13.47mmol，1.5eq)於二甲基甲醯胺(14mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.45g，17.8mmol，2.5eq)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**103rr** (0.720g，43.72%)。MS(ES): *m/z* 232.22 $[M+H]^+$。

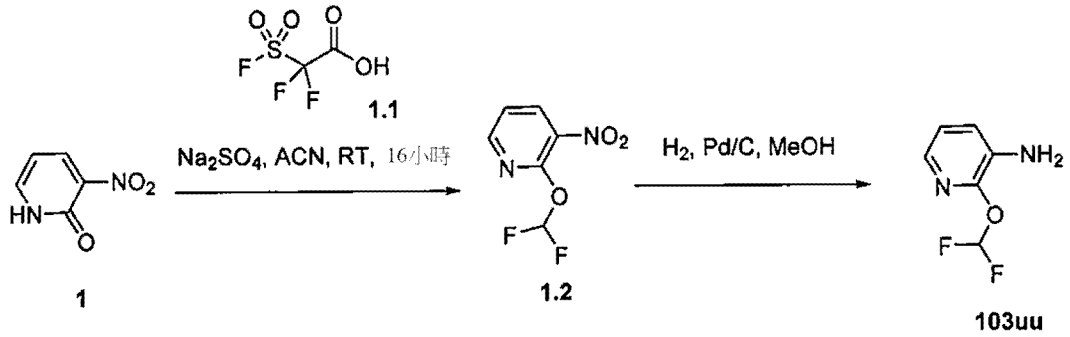


【1920】 合成化合物**1.2a**及**1.2b.** 向**1** (15g，182.69mmol，1eq)及**1.1** (54.07g，365.38mmol，2eq)於1,2-二氯乙烷(150mL)中之溶液中添加碳酸鈉(50.422g，365.38mmol， 2eq)、乙酸銅(33.25g，182.69mmol，1eq)及2,2-聯吡啶(28.499g，182.69mmol，1eq)。反應混合物用氧氣脫氣，隨後在70℃下加熱18小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**(1.2a+1.2b)** (9.2g，41.22%)。MS(ES): *m/z* 123.17 $[M+H]^+$。

【1921】 合成化合物**1.3a**及**1.3b.** 向 **(1.2a+1.2b)** (9.2g，75.30mmol，1.0eq)於乙腈(92mL)中之冷卻溶液中添加N-溴代琥珀醯亞胺(14.717g，82.83 mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在10%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.3a+1.3b** (6g，39.63%)。MS(ES): *m/z* 202.07 $[M+H]^+$。

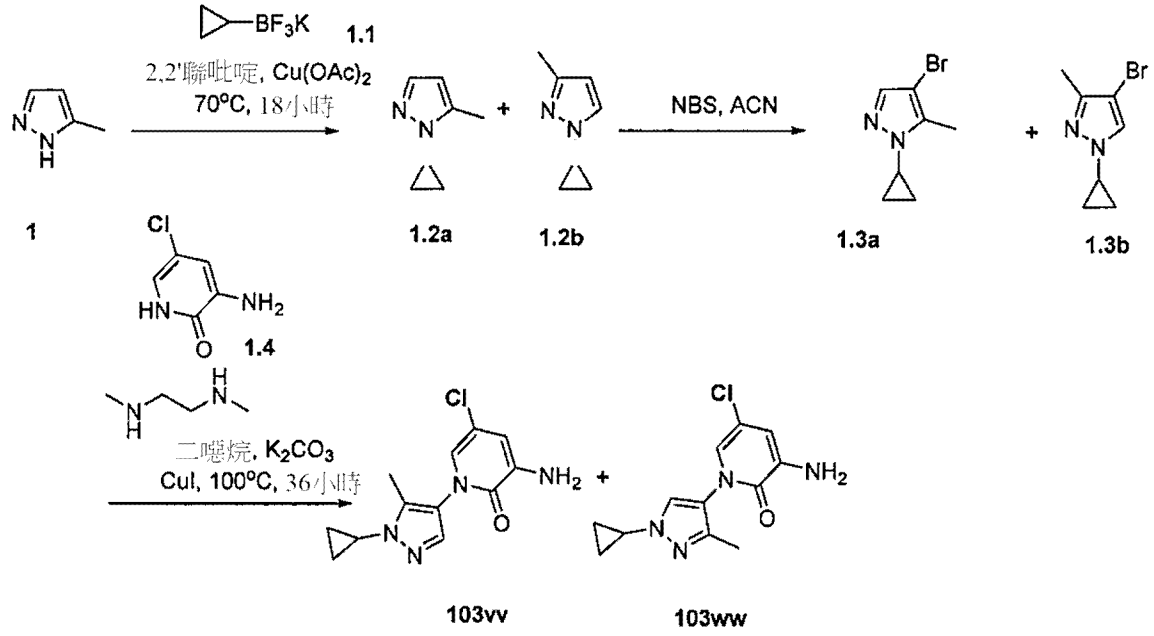
【1922】 合成化合物**103ss**及**103tt.** 向 **(1.3a+1.3b)** (2g，9.95mmol，1.0eq)及**1.4** (2.47g，19.89mmol，2eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.74g，19.89mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.566g，2.98mmol，0.3eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.263g，2.98mmol，0.3eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱36小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥

並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**103ss** (0.155g，6.38%)。MS(ES): *m/z* 245.30 $[M+H]^+$及**103tt** (0.163g，6.71%)。MS(ES): *m/z* 245.30 $[M+H]^+$。



【1923】 合成化合物**1.2.** 在0℃下，向**1** (2g，14.28mmol，1.0eq)於乙腈(20mL)中之溶液中添加2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸(3.0g,17.13mmol,1.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (0.80g，29.48%)。MS(ES): *m/z* 191.11 $[M+H]^+$。

【1924】 合成化合物**103uu.** 向**1.2** (0.80g，4.21mmol，1.0eq)於甲醇(5mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.10g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**103uu** (0.60g，89.04%)。MS(ES): *m/z* 161.12 $[M+H]^+$。

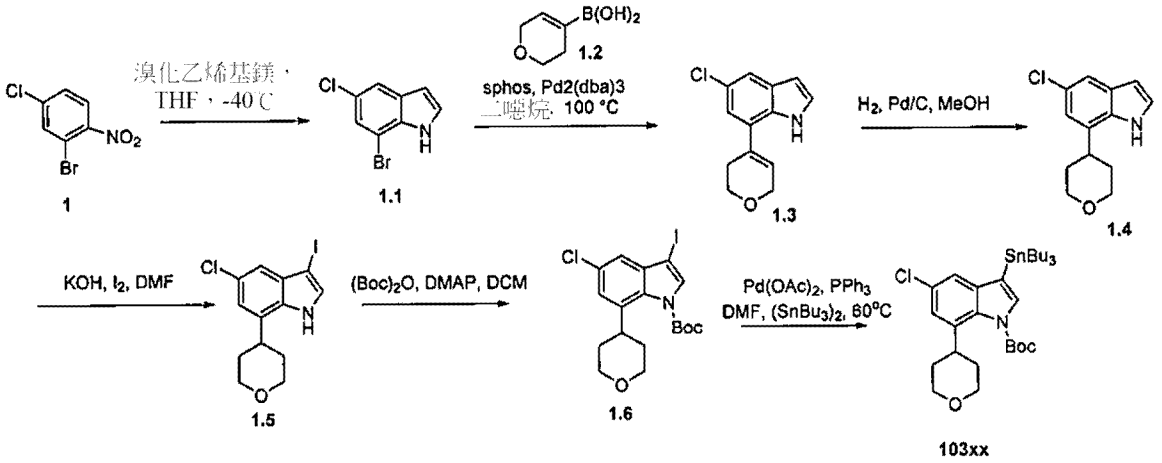


【1925】合成化合物**1.2a**及**1.2b.** 向**1** (15g，182.69mmol，1eq)及**1.1** (54.07g，365.38mmol，2eq)於1,2-二氯乙烷(150mL)中之溶液中添加碳酸鈉(50.422g，365.38mmol， 2eq)、乙酸銅(33.25g，182.69mmol，1eq)及2,2-聯吡啶(28.499g，182.69mmol，1eq)。反應混合物用氧氣脫氣，隨後在70℃下加熱18小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**(1.2a+1.2b)** (9.2g，41.22%)。MS(ES): *m/z* 123.17 $[M+H]^+$。

【1926】合成化合物**1.3a**及**1.3b.** 向 **(1.2a+1.2b)** (9.2g，75.30mmol，1.0eq)於乙腈(92mL)中之冷卻溶液中添加N-溴代琥珀醯亞胺(14.717g，82.83 mmol，1.1eq)。在0℃下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在10%乙酸乙酯/己烷中溶離，得

到**1.3a+1.3b** (6g，39.63%)。MS(ES): *m/z* 202.07 $[M+H]^+$。

【1927】合成化合物**103vv**及**103ww.** 向 **(1.3a+1.3b)** (3g，14.92mmol，1.0eq)及**1.4** (2.63g，29.84mmol，2eq)於1,4-二噁烷(20mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.12g，29.84mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅 (0.850g，4.47mmol，0.3eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.393g，4.47mmol，0.3eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在100℃下加熱36小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**103vv** (0.200g，6.38%)。MS(ES): *m/z* 265.71 $[M+H]^+$及**103ww** (0.120g，3.04%)。MS(ES): *m/z* 265.71 $[M+H]^+$。



【1928】合成化合物**1.1.** 在-40℃下，在氮氣下向**1** (10g，42.49mmol，1.0eq)於四氫呋喃(100mL)中之溶液中逐滴添加溴化乙烯基鎂(16.69g，127.47mmol，3.0eq)。在-40℃下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在6%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (2.5g，

25.65%)。MS (ES): *m/z* 231.49 $[M+H]^+$。

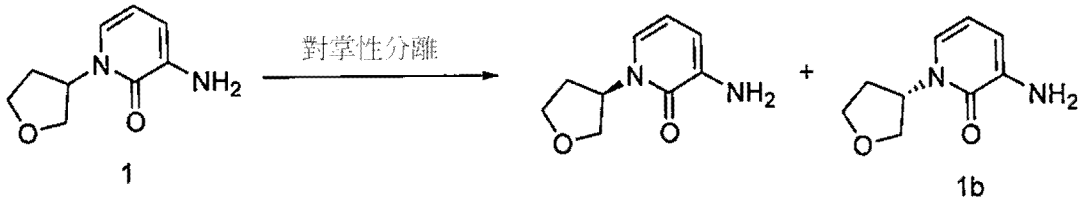
【1929】 合成化合物**1.3.** 向**1.1** (2.5g，10.85mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(30mL)中之溶液中添加**1.2** (1.46g，11.39mmol，1.05eq)及碳酸銫(7.05g，21.7mmol，2eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(0.178g，0.434mmol，0.04eq)及參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.397g，0.434mmol，0.04eq)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用11%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.3** (1.6g，63.12%)。MS(ES): *m/z* 234.70 $[M+H]^+$。

【1930】 合成化合物**1.4.** 向**1.3.** (1.6g，6.86mmol，1.0eq)於甲醇(20ml)及四氫呋喃(3mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.250g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由combi flash，使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.4** (1.2g，74.36%)。MS (ES): *m/z* 236.71 $[M+H]^+$。

【1931】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (1.2g，5.09mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(7mL)中之溶液中添加氫氧化鉀(1.08g，20.36 mmol，4eq)及碘(1.29g，5.09 mmol，1eq)於二甲基甲醯胺(5mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中，產生固體，過濾，減壓乾燥，得到純**1.5** (1.1 g，59.75%)。MS(ES): *m/z* 362.61 $[M+H]^+$。

【1932】 合成化合物**1.6.** 在相同溫度下，向**1.5** (1.1g，3.04mmol，1.0eq)於二氯甲烷(15mL)中之溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(0.037g，0.303mmol，0.1eq)及二碳酸二第三丁酯(0.80g，3.65mmol，1.2eq)。在室溫下攪拌反應5小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用6%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.6** (1 g，71.20%)。MS(ES): *m/z* 462.72 $[M+H]^+$。

【1933】 合成化合物**103xx.** 向**1.6** (0.600g，1.30mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(15mL)中之溶液中添加氫化三丁基錫(0.580g，1.36mmol，1.05eq)、乙酸鈀(0.015g，0.065mmol，0.05eq)及三苯基膦(0.003g，0.01mmol，0.008eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著在60℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗**103xx** (0.860g)。MS(ES): *m/z* 626.23 $[M+H]^+$。[粗品直接用於下一步驟中]。



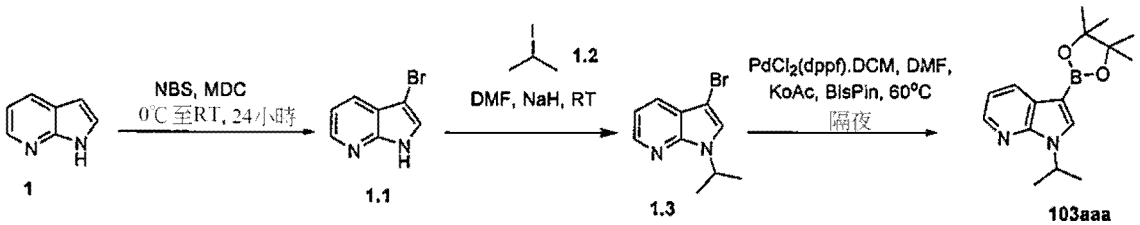
1　　1b

純異構體**103yy**及**103zz**

【1934】 合成化合物**1.** 化合物係根據**103pp.**之實驗方案合成，得到**1**。

【1935】 合成化合物**103yy**及**103zz.** 使用管柱(CHIRAL PAK IG 250×4.6 mm, 5μM)且以含0.1%二乙胺之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流

動速率下分離**1**之異構體(0.407g)，得到純溶離份-1及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓蒸發，得到純FR-a. (0.121g)。MS(ES): *m/z* 181.09 $[M+H]^+$，LCMS純度：99%，對掌性HPLC純度：97%。FR-b在30℃下減壓蒸發，得到純FR-b. (0.112g)。MS(ES): *m/z* 181.09 $[M+H]^+$，LCMS純度：98%，對掌性HPLC純度：96%。

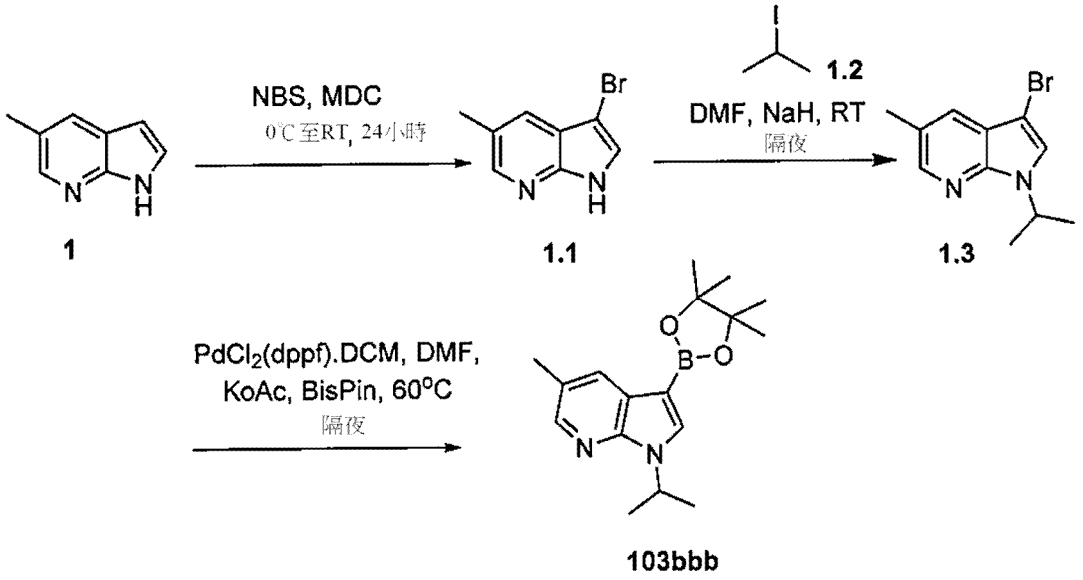


【1936】 合成化合物**1.1.** 向**1** (1g，8.46mmol，1.0eq)於二氯甲烷(20mL)中之冷溶液中添加N-溴代琥珀醯胺(1.65g，9.30mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在9%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (1.4 g，83.94%)。MS(ES): *m/z* 198.04 $[M+H]^+$。

【1937】 合成化合物**1.3.** 在氮氣下，向**1.1** (1.4g，7.11mmol，1eq)於四氫呋喃(12mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.446g，11.16mmol，1.5eq)，隨後添加**1.2** (1.45g，8.53mmol，1.2eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在7%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3** (1.2g，70.63%)，MS(ES): *m/z* 240.12 $[M+H]^+$。

【1938】 合成化合物**103aaa.** 向**1.3** (1.2g，5.02mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(15mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(3.81g，

15.06mmol，3eq)、乙酸鉀(1.23g，12.5mmol，2.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.409g，0.502mmol，0.1eq)且再脫氣5分鐘。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103aaa** (0.800g，55.70%)。MS(ES): *m/z* 287.18 $[M+H]^+$。

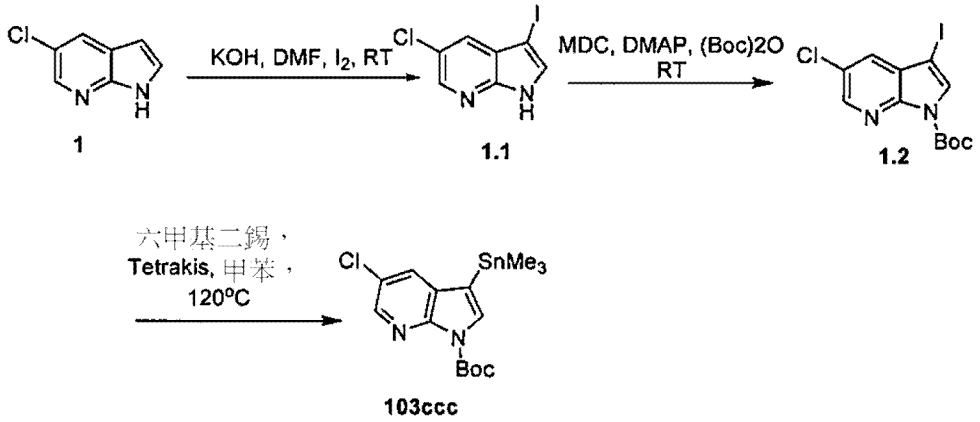


【1939】 合成化合物**1.1.** 向**1** (3g，22.70mmol，1.0eq)於二氯甲烷(50mL)中之冷溶液中添加N-溴代琥珀醯胺(4.44g，24.97mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在9%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (1.5 g，31.31%)。MS(ES): *m/z* 212.06 $[M+H]^+$。

【1940】 合成化合物**1.3.** 在氮氣下，向**1.1** (1.5g，7.14mmol，1eq)

於二甲基甲醯胺(15mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.188g，7.85mmol，1.1eq)，隨後添加**1.2** (1.33g，7.85mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在7%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3** (1.1g，61.14%)，MS(ES): *m/z* 254.14 $[M+H]^+$。

【1941】 合成化合物**103bbb.** 向**1.3** (1.1g，4.35mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(12mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(3.30g，13.05mmol，3eq)、乙酸鉀(1.06g，10.87mmol，2.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.355g，0.435mmol，0.1eq)且再脫氣5分鐘。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用11%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103bbb** (0.800g，61.33%)。MS(ES): *m/z* 301.21 $[M+H]^+$。

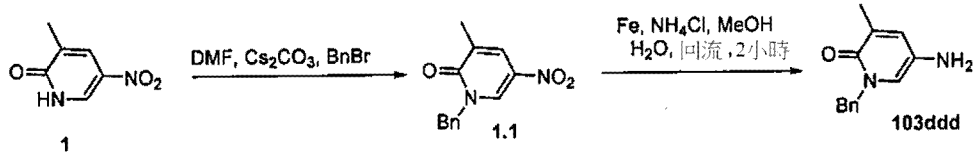


【1942】 合成化合物**1.1.** 向**1** (5g，32.77mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(50mL)中之冷卻溶液中添加氫氧化鉀(7.34g，131.08mmol，

4.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘，添加碘(8.32g，32.77mmol，1.0eq)並在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中。過濾沈澱之固體，充分乾燥，得到純**1.1** (4.3g，47.12%)。MS (ES): *m/z* 279.48 $[M+H]^+$。

【1943】合成化合物**1.2.** 在相同溫度下，向**1.1** (4.3g，15.44mmol，1.0eq)於二氯甲烷(43mL)中之溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(0.188g，1.54mmol，0.1eq)及二碳酸二第三丁酯(3.70g，16.98mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應3小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗**1.2** (4g，68.42%)。MS(ES): *m/z* 379.59 $[M+H]^+$。 [粗品直接用於下一步驟中]。

【1944】合成化合物**103ccc.** 向**1.2.** (4g，10.57mmol，1.0eq)於甲苯(40mL)中之溶液中添加鈀-肆(三苯基膦) (1.22g，1.06mmol，0.1eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加六甲基二錫(5.18g，15.85mmol，1.5eq)且在120℃下攪拌反應1小時。反應完成後，經由矽藻土床過濾反應混合物。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由combi flash，使用0.2%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**103ccc** (1.5g，34.17%)。MS (ES): *m/z* 416.51 $[M+H]^+$。



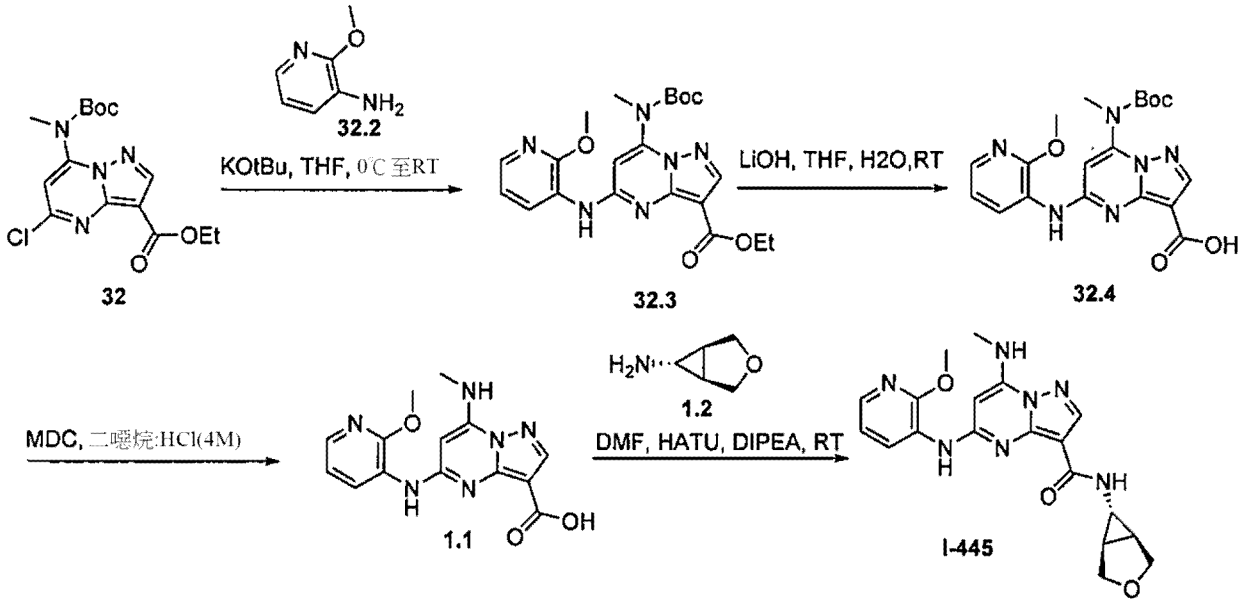
【1945】合成化合物**1.1.** 向**1.** (5.0g，32.44mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(50mL)中之溶液中添加苯甲基溴(31.823g，97.32mmol，1.5eq)及碳酸銫(8.32g，48.66mmol，1.5eq)。在90℃下攪拌反應2小時。反應完成

後，反應混合物轉移於冰冷的水中且用乙酸乙酯萃取。用鹽水溶液洗滌有機層並合併且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在12%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (3.2g，40.38%)。MS (ES): *m/z* 245.25 $[M+H]^+$。

【1946】 合成化合物**103ddd.**向**1.1** (3.2g，13.10mmol，1.0eq)於甲醇:水(39mL，10:2)中之溶液中添加氯化銨(1.40g，26.2mmol，2eq)並在0℃下，添加鐵粉(3.67g，65.5mmol，5eq)。在90℃下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移於冰冷的水中且用乙酸乙酯萃取。用鹽水溶液洗滌有機層並合併且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.8%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**103ddd** (1.65g，58.78%)。MS (ES): *m/z* 215.27 $[M+H]^+$。

實例104：合成在吡唑并[1,5-a]嘧啶之3位包含N-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)胺基羰基之化合物

104.1. 合成N-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-445)



【1947】 合成化合物**32.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，

得到**32.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【1948】 合成化合物**32.3.** 在0℃下，向**32.** (0.500g，1.41mmol，1.0eq)及**32.2** (0.174g，1.41mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(2.8mL，2.82mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**32.3** (0.630g，96.22%)。MS (ES): *m/z* 442.48 $[M+H]^+$。

【1949】 合成化合物**32.4.** 向**32.3** (0.600g，1.36mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(20mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.312g，13.6mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純**32.4** (0.400g，71.18%)。MS(ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

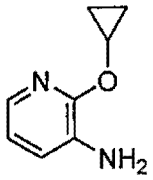
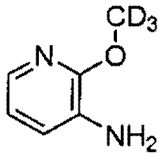
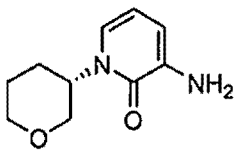
【1950】 合成化合物**1.1.** 在0℃下，向**32.4** (0.400 g，0.96mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(2mL，4M)並在室溫下攪拌反應4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，用乙醚濕磨殘餘物，得到**1.1** (0.3g，98.89%)，MS (ES): *m/z* 315.11$[M+H]^+$。

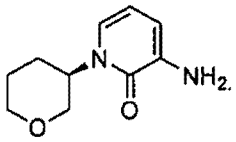
【1951】 合成化合物**I-445**：化合物係使用通用程序A合成，得到**I-445** (0.043 g，42.72%)，MS (ES): *m/z* 396.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.52%，HPLC純度：99.60%，對掌性HPLC純度：99.66%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8Hz 1H), 8.15(s,

1H), 7.95-7.91 (q, *J*=4Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89-3.88 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.65-3.63 (d, *J*=8Hz, 2H), 2.94-2.97 (m, 3H),1.68 (s, 2H), 1.24 (s, 2H)。

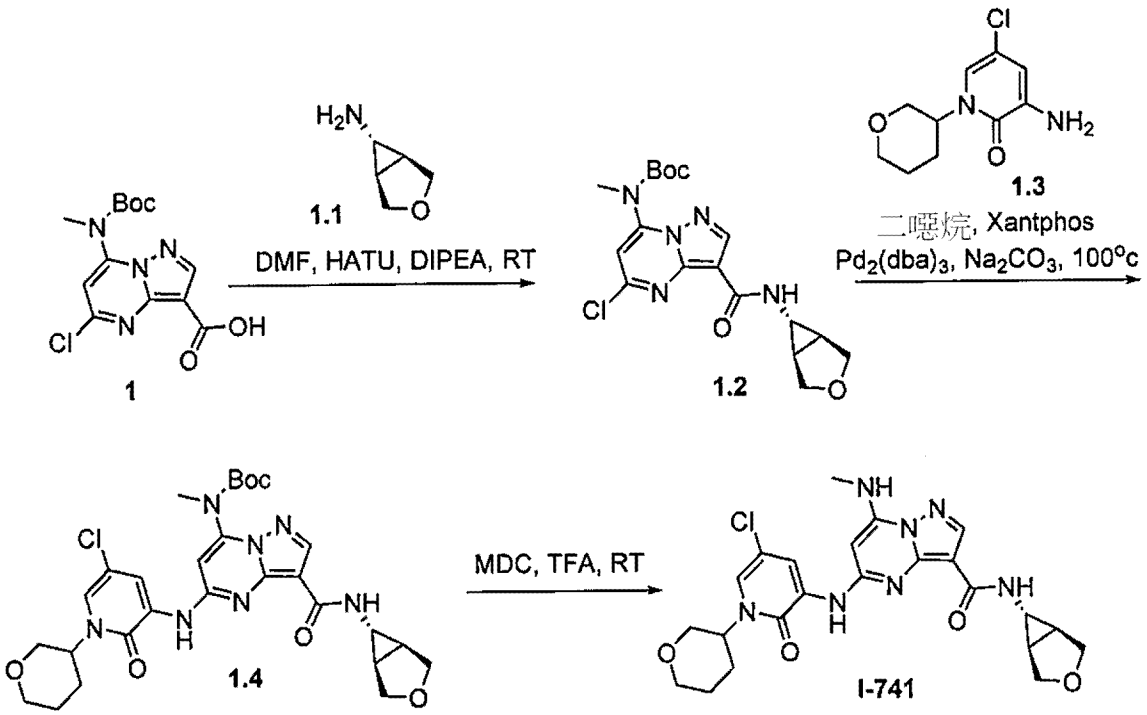
【1952】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表50**中。列出各化合物的對應於以上方案之**32.2**之中間物。

【1953】 **表50**

化合物	中間物	表徵資料
I-446		MS (ES): *m/z* 422.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.52%，HPLC純度：99.65%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.7 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.97-7.91 (q, *J*=4Hz, 8 Hz, 2H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.87-3.85 (d, *J*=8Hz, 2H), 3.64-3.62 (d, *J*=8Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 4H),1.66 (s, 2H), 0.80-0.69 (m, 4H)。
I-447		MS (ES): *m/z* 399.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.52%，HPLC純度：97.48%，對掌性HPLC純度：97.74%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8Hz 1H), 8.15(s, 1H), 7.95-7.91 (q, *J*=4Hz, 8Hz , 2H), 7.86-7.85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.88-3.86 (d, *J*=8Hz, 2H), 3.65-3.63 (d, *J*=8Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.68 (s, 2H), 1.24 (bs, 1H)。
I-650		MS (ES): *m/z* 466.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.52%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 6.38-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H),

		4.91-4.88 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.69-3.67 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 3.61-3.56 (t, *J*= 10.0 Hz, 1H), 3.50-3.45 (t, *J*= 8.8 Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*= 4.8 Hz, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 2H)。
I-651		MS (ES): *m/z* 466.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.64%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.56-7.55 (d, *J*=5.2Hz,1H), 6.38-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.92-3.90 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.69-3.67 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*= 4.8 Hz, 3H), 2.61 (s, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.79 (m, 1H)。

104.2. 合成**N-((1R,5S,6r)-3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-5-((5-氯-2-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-3-基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-741).**



【1954】 合成化合物**1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.** (產率：71.67%)。MS (ES): *m/z* 327.08 $[M+H]^+$。

【1955】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用A之通用程序合成，得到**1.2.** (0.160g，42.73%)，MS (ES): 408.14 $[M+H]^+$。

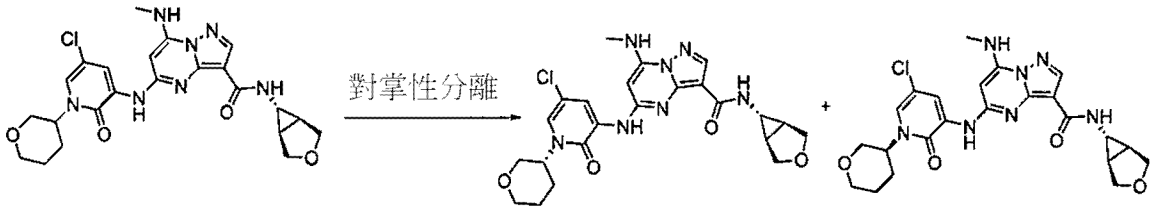
【1956】 合成化合物**1.3.** 化合物係根據**I-711**之實驗方案合成，得到**1.3.** (產率：67.65%)，MS (ES): *m/z* 229.07 $[M+H]^+$。

【1957】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用B之通用程序合成，得到**1.4.** (0.120g，50.98%)，MS (ES): 601.22 $[M+H]^+$。

【1958】 合成化合物**I-741**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-741** (0.075g，75.02%)，MS (ES): 500.47 $[M+H]^+$ LCMS純度：95.14%，HPLC純度：96.06%，對掌性HPLC：47.41% 47.09%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.27 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.64 (bs, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.86 (bs, 1H), 3.90-3.88 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 3.83 (bs, 2H), 3.67-3.65 (d, *J*=6.8Hz, 2H),

3.51-3.46 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.18-3.17 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.76 (bs, 3H), 1.24 (bs, 3H)。

104.3. 化合物**I-741**之對掌性分離

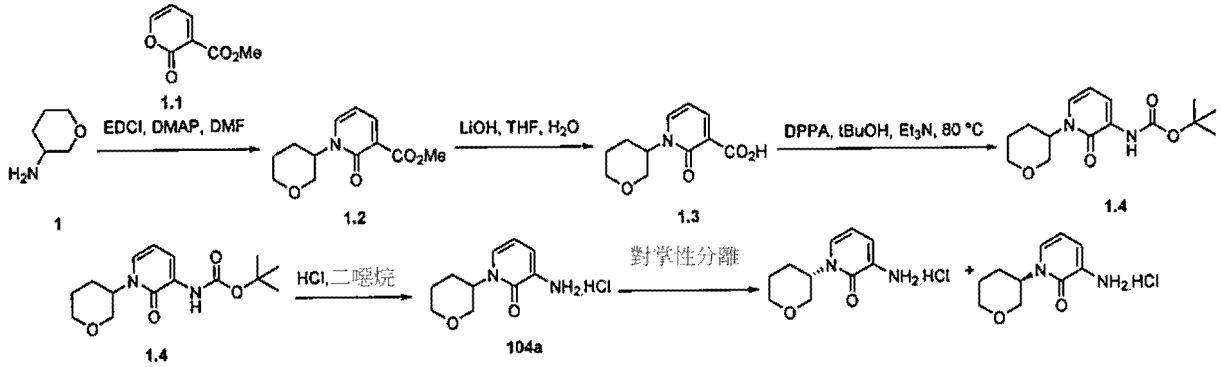


【1959】合成化合物**I-799**及**I-800**. 使用管柱CHIRALPAK IB (250mm*4.6mm, 5μ)，以含0.1% DEA之己烷_ IPA:甲醇(50:50)作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-741**之異構體(0.075g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。

【1960】FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.021g)。MS(ES): *m/z* 500.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.58%，HPLC純度：96.29%，對掌性HPLC純度：99.04%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.26-8.27 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.72-7.71 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.64-7.63 (d, *J* =3.2Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.88-4.84 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.90-3.81 (m, 4H), 3.67-3.63 (t, *J*=16 Hz, 3H), 3.52-3.46 (t, *J*=12Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.24 (bs, 1H)。

【1961】FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.021g)。MS(ES): *m/z* 500.26 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.31%，對掌性HPLC純度：98.02%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.26-8.27 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.72-7.71 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.64-7.63 (d, *J* =3.2Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.88-4.84 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.90-3.81 (m, 4H), 3.67-3.63 (t, *J*=16 Hz, 3H),

3.52-3.46 (t, *J*=12Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.24 (bs, 1H)。



【1962】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.65g，6.49 mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.0g，6.49 mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.65g，8.43 mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.2g，1.62 mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (0.6g，39.35%)。MS(ES): *m/z* 238.26 $[M+H]^+$。

【1963】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.6g，2.53mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.06g，25.3 mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3** (0.5g，88.57%)。MS(ES): *m/z* 224.23 $[M+H]^+$。

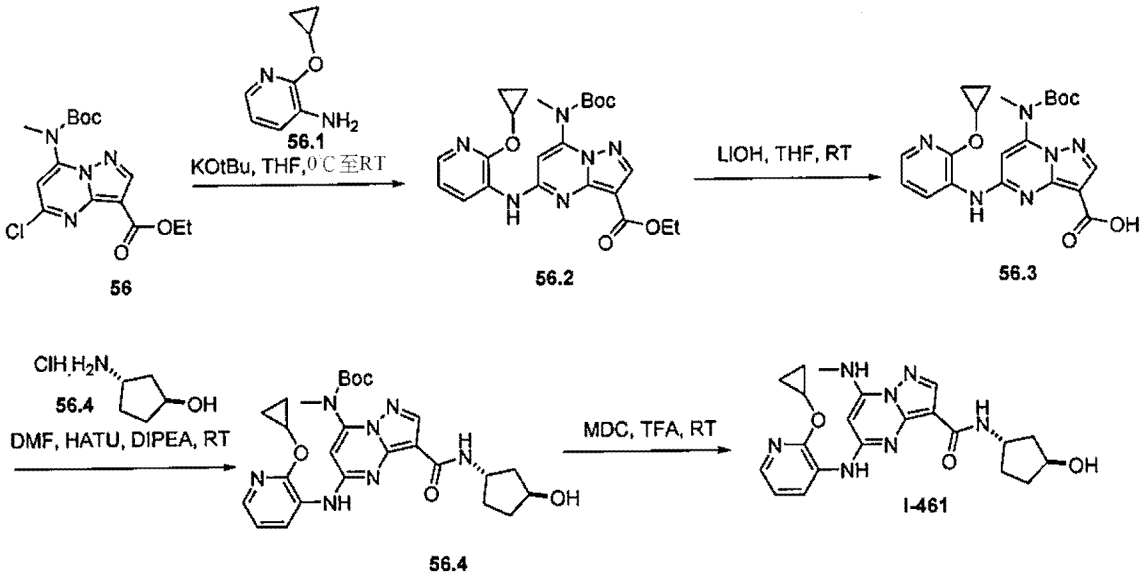
【1964】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.70g，3.14mmol，1.0eq)於第三丁醇(8mL)中之溶液中添加三乙胺(0.54g，5.33mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(1.12g，5.33mmol，1.3eq)，隨後在85℃下加熱24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4** (0.6g，65.00%)。MS(ES): *m/z* 295.35 $[M+H]^+$。

【1965】 合成化合物**104a.** 向**1.4** (0.6g，2.04mmol，1eq)於二噁烷(2mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(3mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**104a** (0.4g，85.06%)。MS(ES): *m/z* 231.11 $[M+H]^+$。

【1966】 合成化合物**104b**及**104c.** 使用管柱(CHIRAL PAK IB 250mm*4.6mm, 5μ)，以含0.1%二乙胺之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**104a**之異構體(0.4g)，得到純溶離份-1及溶離份-2。溶離份-1在30℃下減壓濃縮，得到純溶離份-1 (0.15g)。MS (ES): *m/z* 195.11 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.84%，對掌性HPLC：98%；溶離份-2在30℃下減壓濃縮，得到純溶離份-2 (0.14g)。MS (ES): *m/z* 195.11 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.90%，對掌性HPLC：99%.

實例105：合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含**N-(3-**羥基環戊基**)**胺基羰基之化合物

105.1. 合成**5-((2-**環丙氧基吡啶**-3-**基**)**胺基**)-N-(3-**羥基環戊基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-461)**



【1967】 合成化合物**56.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**56.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【1968】 合成化合物**56.1.** 化合物係根據**I-215**之實驗方案**實例55**合成，得到**56.1**。

【1969】 合成化合物**56.2.** 在0℃下，向**56.** (3.0g，8.46mmol，1.0eq)及**56.1** (1.27g，8.46mmol，1.0eq)於四氫呋喃(30mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(16.9mL，16.92mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**56.2** (2.45g，61.84%)。MS (ES): *m/z* 469.5 $[M+H]^+$。

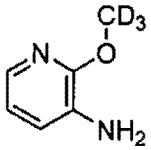
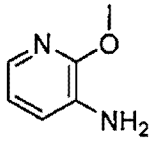
【1970】 合成化合物**56.3.** 向**56.2** (2.4g，5.12mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(80mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(2.150g，51.2mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減

壓濃縮，得到粗物質。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純**56.3** (1.8g，79.78%)。MS(ES): *m/z* 441.5 $[M+H]^+$。

【1971】 合成化合物**I-461.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-461** (0.150g，97.60%)，MS (ES): *m/z* 424.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.01%，對掌性HPLC純度：50.06% + 49.93%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.72 (s, 1H), 8.21-8.19 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.64-7.62 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.56-4.55 (s, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.14 (bs, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.89-1.88 (m, 2H), 1.46-1.44 (bs, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 1H), 0.79-0.76 (m, 4H)。

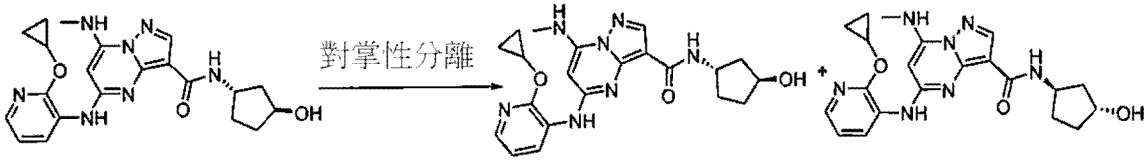
【1972】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表51**中。列出各化合物的對應於**56.1**以上方案之中間物。

【1973】 **表51**

化合物	中間物	表徵資料
I-462	 **1**	MS (ES): *m/z* 401.22 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.66%，對掌性 HPLC：(50.04%，49.95%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.92 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=3.2Hz, 2H), 7.66-7.64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.89 (d, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=4Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.92-2.90 (m, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 2H)。
I-467		MS (ES): *m/z* 398.22 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：100%，對掌性 HPLC：49.73%，

		50.26%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.66-7.64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.15 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.56 (bs,1H), 1.45 (bs,1H), 1.36-1.33 (m, 1H)。

105.2. 之對掌性分離**I-461**



【1974】 合成化合物**I-489**及**I-490.** 使用管柱(CHIRALPAK AD-H (250mm*4.6mm, 5μ))，以含0.1% DEA之MEOH作為共溶劑(25%)，在3 mL/min流動速率下分離**I-461**之異構體(0.120g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.040g)。MS(ES): *m/z* 424.38 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.33%，HPLC純度：98.88%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.73 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 7.64-7.63 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.47-1.45 (bs, 1H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.24-1.13 (m, 1H), 0.80-0.69 (m, 4H)。

【1975】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.045g)。MS(ES): *m/z* 424.33 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.33%，HPLC純度：99.03%，對掌

性HPLC純度：97.83%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.73 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=3.6Hz, 2H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.64-7.63 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.47-1.45 (bs, 1H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.80-0.69 (m, 4H)。

【1976】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**52**中。

【1977】 表**52**

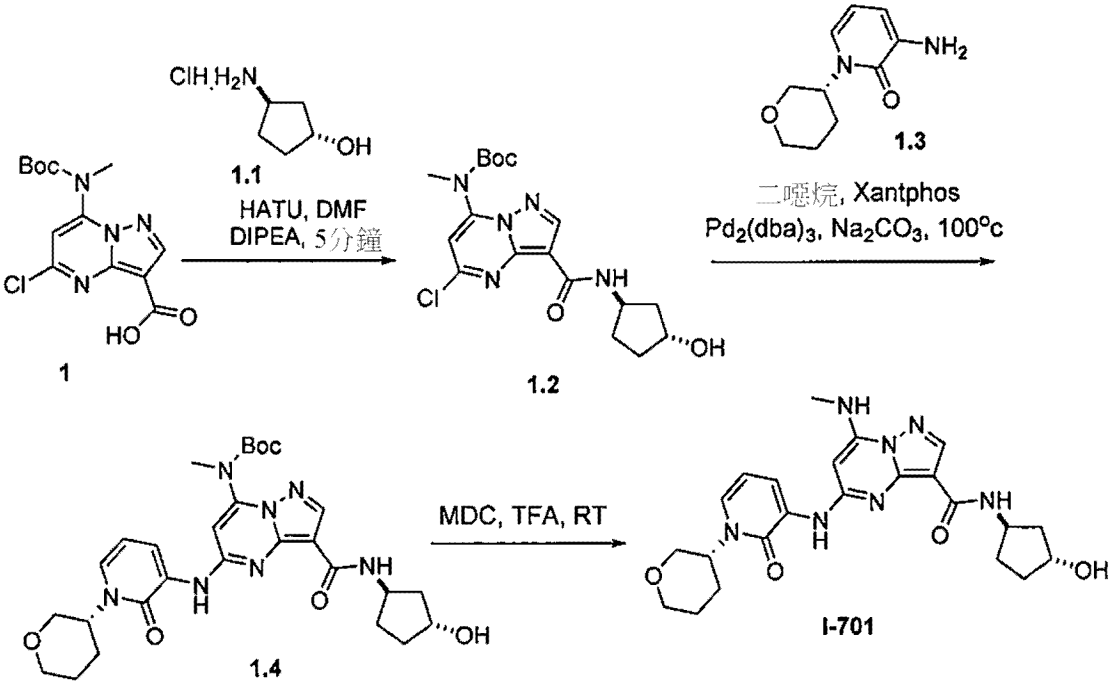
化合物	異構體	表徵資料
I-467	**I-487** **I-488**	FR-a：MS(ES): *m/z* 398.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.51%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.13 (s,1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.65-7.63 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.15 (bs, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.90 (bs, 3H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.88-1.81 (m,2H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 398.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.36%，對掌性HPLC純度：96.63%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.91(d, *J*=4Hz, 2H), 7.66-7.64 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=3.2Hz ,1H),

		4.42-4.36 (m, 1H), 4.15 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.18-3.17 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 2.92-2.90 (bs, 3H), 2.69-2.67 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H)。
I-462	**I-500** **I-501**	FR-a ： MS(ES): *m/z* 401.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.65-7.63 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.55-4.54 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.15 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.07-2.02 (m,1H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.23-1.14 (m, 1H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 401.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.64%，對掌性HPLC純度：96.13%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93-7.88(m, 2H), 7.66-7.64 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 2H)。
I-701	**I-728** **I-729**	FR-a ： MS(ES): *m/z* 468.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.38%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H),

		6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.75-4.74 (d, *J*=3.2Hz,1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10Hz, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 5H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.23 (bs, 2H), 1.04-1.03 (d, *J*=6Hz, 1H), 0.87-0.83 (m, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 468.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.44%，對掌性HPLC純度：98.38%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.4Hz 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.75-4.74 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10Hz, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 5H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.23 (bs, 2H), 1.04-1.03 (d, *J*=6Hz, 1H), 0.87-0.83 (m, 1H)。
I-702	**I-738** **I-739**	FR-a：MS(ES): *m/z* 468.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.03%，HPLC純度：99.90%，對掌性HPLC純度：99.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.74 (bs, 1H), 4.28-4.26 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.82 (bs, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.64 (bs,

		6H), 1.24 (bs, 1H), 1.18-1.14 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 0.85 (bs, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 468.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.75%，對掌性HPLC純度：98%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.29 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.75-4.74 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 4.28-4.26 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.82 (bs, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.60 (bs, 6H), 1.24 (bs, 1H), 1.18-1.14 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 0.85 (bs, 1H)。

105.3. 合成**N-(3-羥基環戊基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-1-((R)-四氫-2H-哌喃-3-基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-701).**



【1978】 合成化合物**1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得

到**1.** (產率：71.67%)。MS (ES): *m/z* 327.08 $[M+H]^+$。

【1979】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.6g，59.79%)，MS (ES): *m/z* 410.1 $[M+H]^+$。

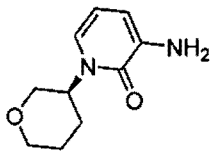
【1980】 合成化合物**1.3.** 化合物係根據關於中間物所提供之實驗方案合成。MS (ES): *m/z* 195.11 $[M+H]^+$。

【1981】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.4.** (0.140g，67.39%)，MS (ES): *m/z* 568.28 $[M+H]^+$。

【1982】 合成化合物**I-701**：向**1.4** (0.140g，0.24mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(3mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，將殘餘物與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌，用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**I-701** (0.110g，95.40%)。MS (ES): *m/z* 468.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.78%，HPLC純度：97.41%，對掌性HPLC純度：49.80%，50.19%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.74-4.74 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.76-1.62 (m, 5H), 1.19-1.16 (d, *J*=7.2Hz, 1H)。

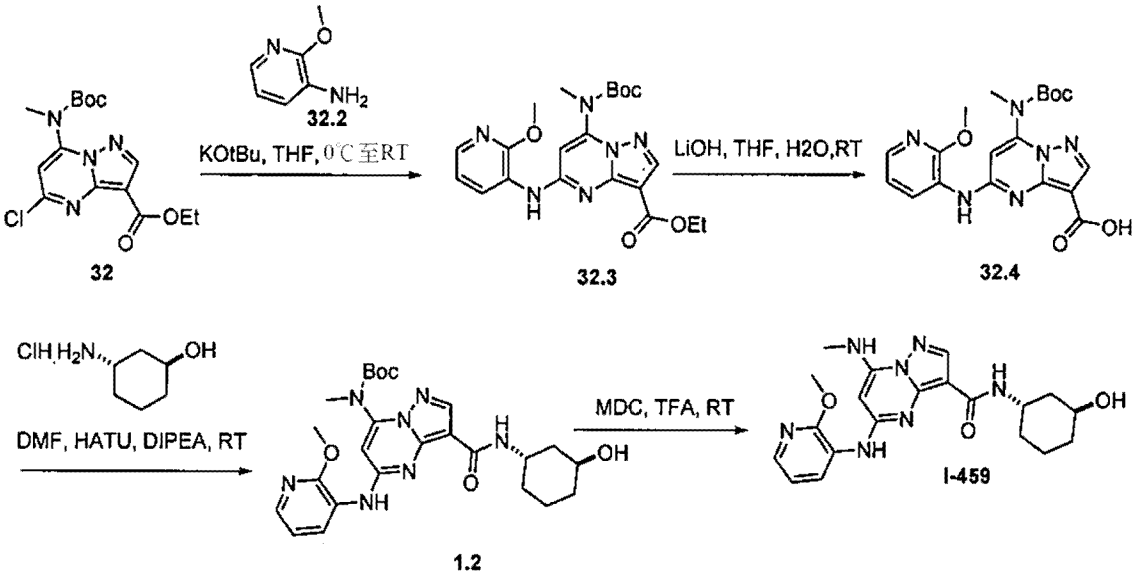
【1983】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表53**中。列出各化合物的對應於**1.3**以上方案之中間物。

【1984】 表53

化合物	中間物	表徵資料
I-702		MS (ES): *m/z* 468.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.39%，HPLC純度：99.24%，對掌性HPLC：50.85%，49.14%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41-3.36 (m, 4H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.72-1.64 (m, 6H), 1.11-1.07 (t, *J*=6.8Hz, 2H)。

實例106：合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含**N-(3-**羥基環己基**)**胺基羰基之化合物

106.1. 合成**N-(3-**羥基環己基**)-5-((2-**甲氧基吡啶**-3-**基**)**胺基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-459).**



【1985】 合成化合物**32.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**32.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【1986】 合成化合物**32.3.** 在0℃下，向**32.** (0.500g，1.41mmol，

1.0eq)及**32.2** (0.174g，1.41mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(2.8mL，2.82mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**32.3** (0.630g，96.22%)。MS (ES): *m/z* 442.48 $[M+H]^+$。

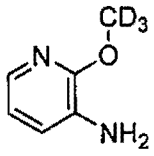
【1987】 合成化合物**32.4.** 向**32.3** (0.600g，1.36mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(20mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.312g，13.6mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純**32.4** (0.400g，71.18%)。MS(ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

【1988】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.210g，產率：56.70%)。MS (ES): *m/z* 512.58 $[M+H]^+$。

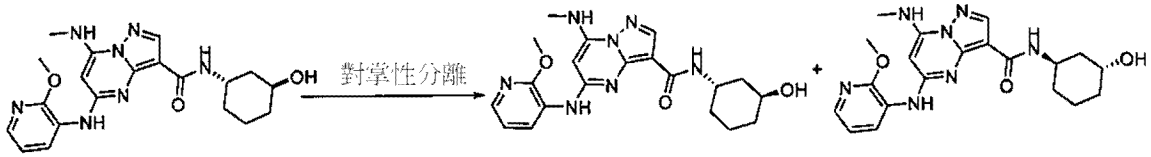
【1989】 合成化合物**I-459**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-459** (0.154g，產率：91.18%)。MS (ES): *m/z* 412.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.51%，HPLC純度：95.08%，對掌性HPLC：50.01%及48.68%. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.91 (m, 2H), 7.59-7.57 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.90 (bs, 4H), 2.92-2.90 (d, *J*=8.0Hz, 3H), 1.76-1.52 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.39-1.36 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H)。

【1990】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表54**中。列出各化合物的對應於以上方案之**32.2**之中間物。

【1991】 表**54**

化合物	中間物	表徵資料
I-460		MS (ES): *m/z* 415.33 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.87%，HPLC 純度：98.20%，對掌性 HPLC：49.57% + 48.61%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.14-8.13 (m, 1H), 7.91-7.90 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.48 (s ,1H), 4.15 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.75 (s, 2H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 1H), 1.05-1.02(m, 1H)。

7.2. 之對掌性分離化合物**I-459**



【1992】 合成 **I-496** 及 **I-497.** 使用管柱 (CHIRALPAK AD-H (250mm*4.6mm, 5μ))，以含0.1% DEA之MeOH，在4 mL/min流動速率下分離**I-459**之異構體(0.154g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。

【1993】 FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純FR-a (0.034g)。MS(ES): *m/z* 412.30 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.45%，HPLC純度：99.04%，對掌性HPLC純度：99.83%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ: 8.89 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.58-7.55 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H),

3.95(s, 1H), 3.90-3.88 (m, 4H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 1.76-1.52 (m, 4H), 1.38-1.00 (m, 4H)。

【1994】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純FR-b (0.032g)。MS(ES): *m/z* 412.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.58%，HPLC純度：97.29%，對掌性HPLC純度：99.37%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92-7.91 (m, 2H), 7.58-7.55 (d, *J*=12Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.90 (s, 1H) 4.47 (s, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 4H), 2.91-2.90 (d, *J*=8.0Hz, 3H), 1.75-1.51 (m, 4H), 1.38-1.23 (m, 4H)。

【1995】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**55**中。

【1996】 表**55**

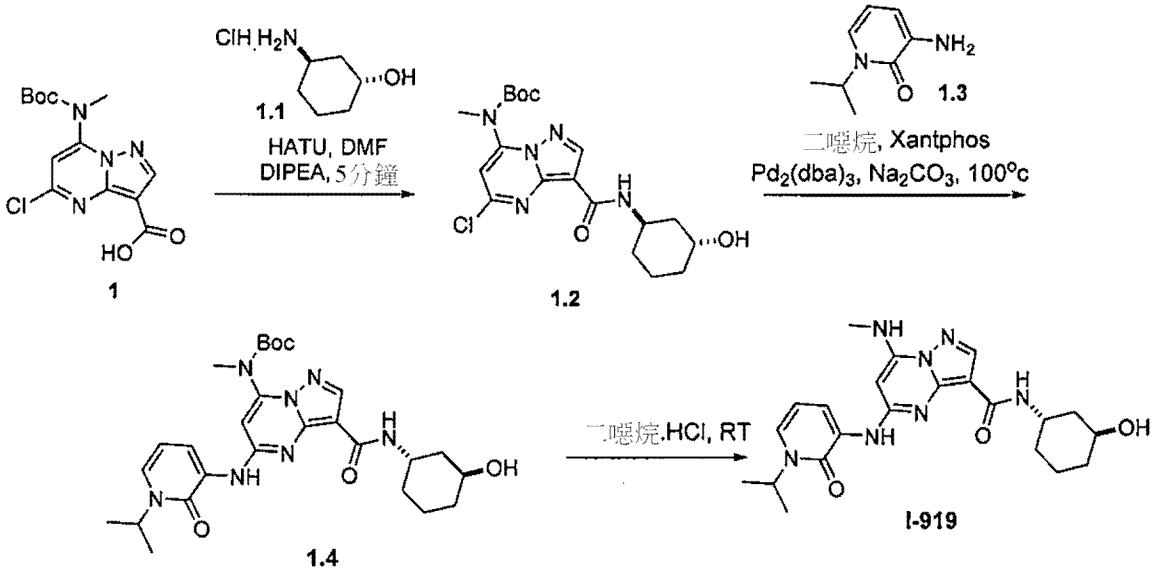
化合物	異構體	表徵資料
I-460	**I-498** **I-499**	FR-a：MS (ES): *m/z* 414.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.52%，HPLC純度：98.48%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.23-8.21 (dd, *J*=6.4Hz,7.6Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 1H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 1H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 414.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.01%，對掌性HPLC：99.52%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s,

		1H), 8.23-8.21 (dd, *J*=6.0Hz ,7.6Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.57-7.55 (d, *J*=8.4, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.47-4.46(m ,1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.54-1.52 (m, 1H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 1H)。
I-703	**I-734** **I-735**	FR-a ： MS(ES): *m/z* 482.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.66%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 6.31-6.27 (t, *J*=7.2Hz,1H), 6.24 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.86-3.82 (m, 2H), 3.61-3.56 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.49-3.44 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.08 (bs, 1H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 4H), 1.24-1.19 (m, 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 482.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.79%，HPLC純度：96.00%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 6.30-6.26 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.87 (bs, 1H), 4.54 (bs, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.97 (bs, 1H), 3.84 (bs, 2H), 3.59-3.54 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 3.48-3.43 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.06 (bs, 1H), 1.76-1.71 (m, 4H), 1.48-1.38 (m, 4H), 1.23-1.18 (m, 2H)。
I-704	**I-780**	FR-a ： MS(ES): *m/z* 482.62

	I-781	$[M+H]^+$，LCMS純度：97.97%，HPLC純度：98.34%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.31-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.99 (bs, 1H), 3.86-3.82 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.49-3.44 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.88 (bs, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 3H), 1.24-1.19 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 482.62 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.37%，HPLC純度：96.94%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 6.31-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.23 (bs, 1H), 3.99 (bs, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.49-3.44 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.88 (bs, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 3H), 1.12-1.08 (t, *J*=6.8Hz, 2H)。
I-919	**I-1078** **I-1079**	FR-a：MS(ES): *m/z* 440.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.64%，HPLC純度：97.41%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.19-8.18 (m, 2H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.31-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.24-

		4.22 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*= 4.8Hz, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.37-1.35 (d, *J*= 4.2Hz, 6H), 1.25-1.17 (m, 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 440.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.81%，HPLC純度：98.24%，對掌性HPLC純度：95.57%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.19-8.18 (m, 2H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.31-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.57-4.56 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*= 4.8Hz, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.37-1.35 (d, *J*= 4.2Hz, 6H), 1.25-1.17 (m, 2H)。

106.3. 合成**5- N-(3-**羥基環己基**)-5-((1-**異丙基**-2-**側氧基**-1,2-**二氫吡啶**-3-**基**)**胺基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-919).**



【1997】 合成化合物**1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得

到**1.** (產率：71.67%)。MS (ES): *m/z* 327.08 $[M+H]^+$。

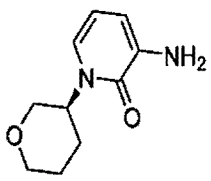
【1998】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.3g，46.25%)，MS (ES): 424.17 $[M+H]^+$。

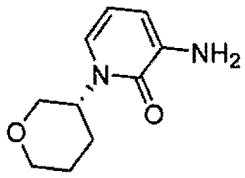
【1999】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.4.** (0.125g，65.46%)，MS (ES): *m/z* 539.64 $[M+H]^+$。

【2000】 合成化合物**I-919**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-919** (0.100g，98.22%)。MS (ES): *m/z* 440.23 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.01%，HPLC純度：98.24%，對掌性HPLC純度：46.35%，50.58%，1H NMR (DMSO-d6, 400MHZ)：8.96 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15-8.14 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.59-7.57 (d, *J*=7.6Hz 1H), 7.47-7.46 (d, *J*=6.8 1H), 6.31-6.27 (t, *J*=14.4Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.20-5.13 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=3.2Hz, 3H), 1.89-1.86 (d, *J*=11.2Hz, 2H) ,1.59-1.56 (m, 2H), 1.45 (m, 3H), 1.40-1.35 (d, *J*=18Hz, 6H),1.22-1.15 (m, 2H)。

【2001】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**56**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.3**之中間物。

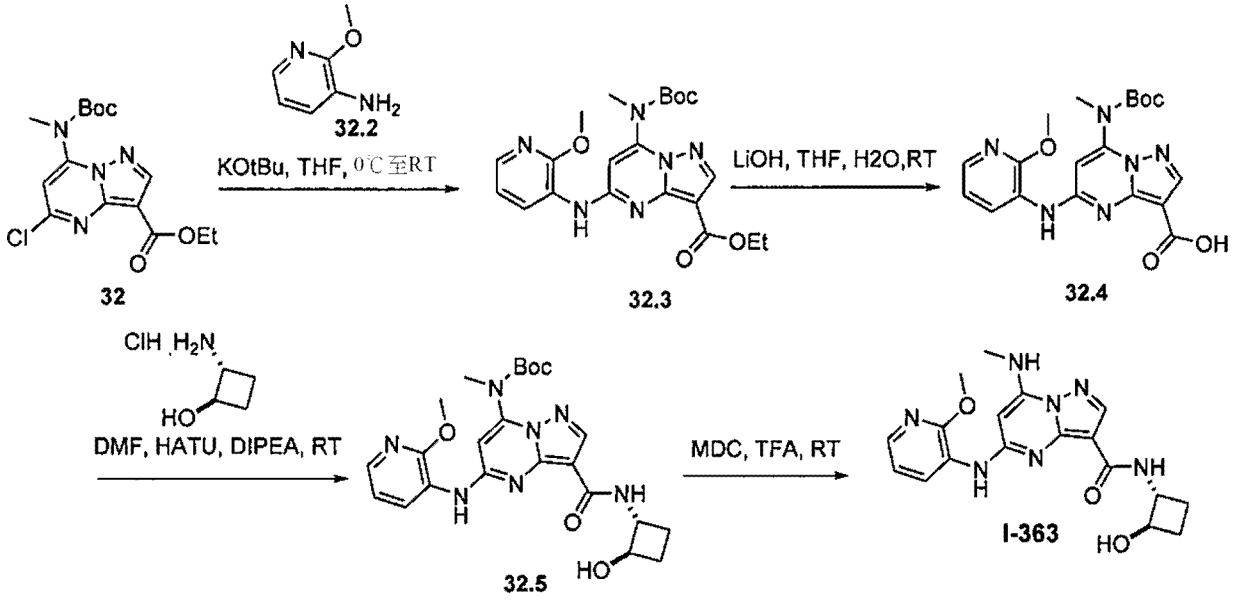
【2002】 表**56**

化合物	中間物	表徵資料
I-703		MS (ES): *m/z* 482.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.44%，對掌性HPLC：48.94%，49.35%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.55-7.53 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.31-6.27 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.98 (bs, 1H), 3.86-3.82 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 3.60-3.55 (t,

		J=9.6Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=6.8Hz, 3H), 2.69 (bs, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 3H), 1.49-1.48 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.24-1.19 (m, 2H), 1.09 (s, 1H)。
I-704		MS (ES): *m/z* 482.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.83%，對掌性HPLC：52.32%，47.67%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.31-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.55-4.54 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.99 (bs, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.60-3.55 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 3.49-6.44 (t, *J*=8Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.88 (bs, 2H), 1.77-1.71 (m, 4H), 1.40-1.37 (d, *J*=12.4Hz, 4H), 1.24-1.19 (m, 2H)。

實例107. 合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含**N-(2-**羥基環丁基**)**胺基羰基之化合物

107.1. 合成**N-((1R,2R)-2-**羥基環丁基**)-5-((2-**甲氧基吡啶**-3-**基**)**胺基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-363).**



【2003】 合成化合物**32.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，

得到**32.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【2004】 合成化合物**32.3.** 在0℃下，向**32.** (0.500g，1.41mmol，1.0eq)及**32.2** (0.174g，1.41mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(2.8mL，2.82mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**32.3** (0.630g，96.22%)。MS (ES): *m/z* 442.48 $[M+H]^+$。

【2005】 合成化合物**32.4.** 向**32.3** (0.600g，1.36mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(20mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.312g，13.6mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純**32.4** (0.400g，71.18%)。MS(ES): *m/z* 415.42 $[M+H]^+$。

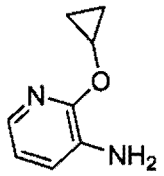
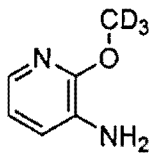
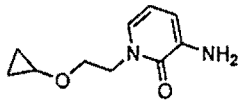
【2006】 合成化合物**32.5.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**32.5.** (0.160g，768.57%)。MS (ES): *m/z* 484.53 $[M+H]^+$。

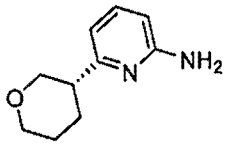
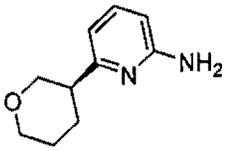
【2007】 合成化合物**I-363.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**I-363** (0.105g，82.76%)。MS (ES): *m/z* 384.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.67%，HPLC純度：98.98%，對掌性HPLC純度：49.64%+49.66%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05-8.02 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.36-5.34 (d, 1 *J*=7.2Hz, 1H), 4.20-4.15 (t, *J*=8Hz,

1H), 3.90 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.92-2.91(d, *J*=4.4Hz, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 1H), 1.24 (bs, 1H), 1.13-1.03 (m, 2H)。

【2008】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**57**中。列出各化合物的對應於以上方案之**32.2**之中間物。

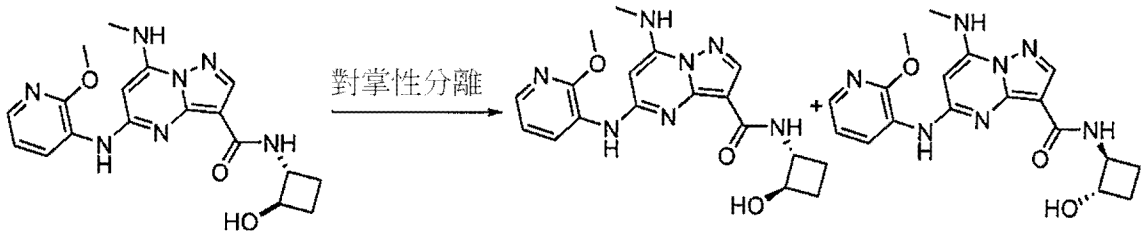
【2009】 表**57**

化合物	中間物	表徵資料
I-366		MS (ES): *m/z* 410.45 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.41%，對掌性 HPLC 純度：49.33%+49.52%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.76 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 3H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.34-5.32 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.21-4.41 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.56-1.34 (m, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.03-0.74 (m, 4H)。
I-373		MS (ES): *m/z* 387.45 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：100%，對掌性HPLC純度：49.35%，50.64%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05-8.02 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.93 (bs, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.36-5.34 (d, *J*=7.2Hz, 1H) 4.20-4.15 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.68-3.64 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.13-1.06 (m, 1H)。
I-472		MS (ES): *m/z* 454.47 $[M+H]^+$，LCMS 純度：96.20%，HPLC 純度：

		95.86%，對掌性HPLC純度：48.09%，47.56%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (s, *J*=4.8Hz, 1H), 7.35-7.33 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.31-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.45-5.43(d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 3H), 3.87-3.83 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.77-3.75 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.51-1.46 (t, *J*=9.6Hz, 2H), 1.26-1.19 (m, 2H), 0.40 (bs, 3H)。
I-602		MS(ES): *m/z* 438.6 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：97.69%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.90 (s, 1H), 8.21-8.076 (m, 3H), 7.72-7.68 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.41 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.24-4.20 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 4H), 4.55-4.50 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 2.97-42.89 (m, *J*=10.8Hz, 4H), 2.01-1.89 (m, 4H), 1.67 (s, 2H), 1.50-1.45 (d, *J*=9.2Hz 1H), 1.31-1.24 (m, 1H)。
I-603		MS(ES): *m/z* 438.6 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.99%，HPLC純度：97.46%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.162-140 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.08-07 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.72-7.68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.41-5.39 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.97-2.96 (m,

		1H), 2.89 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, 4H), 1.67 (bs, 2H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H)。

107.2. I-363之對掌性分離



【2010】合成化合物**I-395**及**I-396.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ)，以0.1% DEA_HEX_IPA-ACN(70-30)_GRD-07分離**I-363**之異構體(0.105g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純**FR-a** (0.025g)。MS(ES): *m/z* 384.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：99.78%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.94 (d, *J*=3.6Hz, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.36-5.34 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.20-4.15 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.68-3.64 (t, *J*=7.2Hz,1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.13-1.03 (m, 1H)。

FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純**FR-b** (0.025g)。MS(ES): *m/z* 384.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.67%，對掌性HPLC純度：98.79%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.94 (d, *J*=3.2Hz, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H) 3.97 (s, 3H), 3.67-3.65 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 2.92

(s, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.13-1.04 (m, 1H)。

【2011】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**58**中。

【2012】 表**58**

化合物	異構體	表徵資料
I-366	**I-397** **I-398**	FR-a：MS(ES): *m/z* 410.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.57%，對掌性HPLC純度：99.66%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77 (bs, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H) 7.08-7.04 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.35 (bs, 1H), 4.36 (bs, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.14-1.04 (m, 1H), 0.86 (bs, 4H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 410.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.69%，對掌性HPLC純度：98.36%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77 (bs, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.38 (bs, 1H), 4.36 (bs, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.10-1.03 (m, 1H), 0.81 (bs, 4H)。
I-373	**I-410** **I-411**	FR-a：MS(ES): *m/z* 385.51 $[M-H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.35-5.33 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 3.68-3.64 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 2.92-2.91 (d,

		J=4.8Hz, 3H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.45-1.41 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 1.11-1.06 (m, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 385.34 $[M-H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：99.27%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.92 (t, *J*=4.4Hz, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.35-5.33 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.00-1.91 (m, 3H), 1.45-1.40 (t, *J*=9.6Hz, 1H) 1.11-1.06 (m, 1H)。
I-472	**I-513** **I-514**	FR-a：MS(ES): *m/z* 454.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：95.95%，HPLC純度：96.49%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.30-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.24-4.15 (m, 4H), 3.85-3.83 (d, *J*=6Hz, 1H), 3.77-3.74(t, *J*=5.2Hz, 2H), 2.90-2.90 (d, *J*=2.8Hz, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.29-1.14 (m, 3H), 0.41-0.40 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 454.50 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.72%，對掌性HPLC純度：98.37%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.30-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.43-5.42 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 4H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.77-3.74 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.53-

		1.43 (m, 1H), 1.23-1.15 (m, 3H), 0.41-0.40 (m, 2H)。
I-528	**I-596** **I-597**	FR-a：MS (ES): *m/z* 454.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.38-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-5.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.24-4.20 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.87-3.83 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 3.55-3.50 (t, *J*=12Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.04-2.1.94 (m, 2H), 1.78-1.76 (d, *J*=10.4Hz, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 454.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：99.58%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.52-7.51 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.38-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.24-4.20 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.87-3.83 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 3.55-3.50 (t, *J*=11Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.04-2.1.97 (m, 4H), 1.78-1.75 (d, *J*=12.4.4Hz, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.30-1.11 (m, 2H)
I-540	**I-635** **I-636**	FR-a：MS(ES): *m/z* 482.82 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：99.77%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H),

		7.45-7.43 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.45-5.44 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.23-4.19 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.85-3.82 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.23-3.22 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.16-2.13 (d, *J*=10.8Hz, 2H), 2.03-2.01 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.50-1.46 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 1.34-1.18 (m, 4H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 482.82 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：97.89%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.46-5.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.24-4.20 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.87-3.83 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.17-2.14 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 2.06-2.02 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.81-1.76 (m, 4H), 1.52-1.47 (t, *J*=9.6Hz, 2H), 1.35-1.19 (m, 4H)。
I-586	**I-639** **I-640**	FR-a：MS(ES): *m/z* 420.33 $[M+H]^+$。LCMS 純度：96.79%，HPLC 純度：95.24%，對掌性HPLC純度：95.68%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00-8.82 (s, 1H), 8.79-8.77 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.53-5.52 (bs, *J*=12.4Hz, 1H), 5.22-5.21 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.02-00 (m, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.60-1.59 (d, 6H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 420.33 $[M+H]^+$。

		LCMS 純度：99.51%，HPLC 純度：97.19%，對掌性HPLC純度：98.03%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.82 (s, 1H), 8.79-8.77 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27-8.25 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.231 (m, 1H), 6.81 (s,1H), 5.51-5.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.60-1.59 (d, 6H)。
I-603	**I-664** **I-665**	FR-a：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.90 (s, 1H), 8.21-8.08 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.41-5.39 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.00-3.88 (m, 3H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.97 (s, 4H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.67 (s, 2H), 1.50-1.214 (t, *J*=9.2Hz, 1H)。 1.31-1.23 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.84%，對掌性HPLC純度：96.69%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.13 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.08-8.07 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.72-7.68 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.98-6.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.41-5.39 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 4H), 2.01-1.89 (m, 4H), 1.67 (s, 2H), 1.50-1.45 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 1.34-1.11 (m, 2H)。
I-602	**I-666** **I-667**	FR-a：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，

		對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-14 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.08-07 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.72-7.68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.42-5.40 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 4H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 438.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：99%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-14 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.08-07 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.72-7.68 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.97-6.96 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.42-5.40 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.97-2.89 (m, 4H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 3H)
I-697	**I-724** **I-725**	FR-a：MS(ES): *m/z* 454.66 $[M+H]^+$。LCMS純度：100%，HPLC純度：97.82%，對掌性HPLC純度：97.82%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-7.99 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.23-4.19 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59-3.54 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.48-3.43 (t, *J*=11.2Hz, 1H), 3.17-3.16 (*J*=4Hz, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.05-2.03 (m, 5H), 1.77-1.71 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 454.66 $[M+H]^+$。

		LCMS純度：100%，HPLC純度：98.63%，對掌性HPLC純度：97.82%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02-7.99 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-43 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.23-4.19 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.86-3.82 (t, *J*=8Hz, 3H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.48-3.43 (t, *J*=11.2Hz, 1H), 3.17-3.16 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.04-2.03 (m, 5H), 1.77-1.71 (m, 2H)
I-698	**I-726** **I-727**	FR-a：MS(ES): *m/z* 454.5 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.02%，HPLC純度：95.43%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6Hz,1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-5.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 3H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.48-3.43 (t, *J*=11.2Hz, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.04-2.02 (d, *J*=6Hz, 5H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 454.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.96%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6Hz,1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-5.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.86-3.82 (m,

		3H), 3.60-3.54 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.48-3.43 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.04-2.03 (d, *J*=6Hz, 5H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.23-1.19 (m, 2H)。
I-658	**I-768** **I-769**	FR-a：MS(ES): *m/z* 451.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.60%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04-7.95 (m, 3H), 7.42-7.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.54-6.50 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.47-46 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.19-17 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20 (s, 2H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.76 (s, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 451.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.32%，HPLC純度：98.53%，對掌性HPLC純度：98.38%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.65-8.63 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42-7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.54-6.50 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.60-4.56 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.93-2.92 (s, 3H), 2.20 (s, 4H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.79-1.76 (d, *J*=9.6Hz, 2H)。
I-675	**I-776** **I-777**	FR-a：MS (ES): *m/z* 465.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.0%，對掌性HPLC：97.%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.52-8.51 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 6.51-6.47 (t, *J*=7.2Hz 1H), 6.23 (s, 1H), 5.48-5.46 (d, *J*=8.0Hz, 1H),4.27-4.19 (m, 1H), 3.93-3.85, (m, 1H), 2.91-2.89, (d,

		J=8.0Hz, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 1H) FR-b：MS (ES): *m/z* 465.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.05%，對掌性HPLC：98.04%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 9.08 (s, 1H), 8.52-8.51 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 6.51-6.47 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.48-5.46 (d, *J*=8.0Hz, 1H),4.27-4.21 (m, 1H), 3.91-3.87, (m, 1H), 2.91-2.89, (d, *J*=8.0Hz, 3H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 1H)。
I-712	**I-825** **I-826**	FR-a：MS(ES): *m/z* 488.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.62%，HPLC純度：97.36%，對掌性HPLC純度：96.69%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=4Hz, 1H) 8.03-8.02 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.37-5.35 (d, *J*=8Hz, 1H), 5.04-5.01 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.31-4.29 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 3H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.2Hz, 3H), 2.06-1.96 (m, 5H), 1.78-1.75 (d, *J*=11.8Hz, 2H), 1.49-1.35 (m, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 488.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.94%，對掌性HPLC純度：99.43%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.04-5.01 (t, *J*=12Hz, 1H), 4.31-4.29 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.03-4.01 (d, J=8Hz, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.06-1.96 (m, 5H), 1.78-1.75 (d, *J*=11.8Hz, 2H), 1.49-1.35 (m, 3H)。

I-792	**I-835** **I-836**	FR-a：MS(ES): *m/z* 491.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.58%，對掌性HPLC純度：99.38%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.75 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.52-5.50 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 4.52-4.49 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.55 (bs, 4H), 3.11-3.10 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.84-2.81 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 2.52 (bs, 4H), 2.11-2.09 (d, *J*=6Hz, 2H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 491.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.22%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ):): 8.77-8.75 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30-8.29 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.52-5.50 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.53-4.49 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.55 (bs, 4H), 3.11-3.10 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.84-2.81 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.52 (bs, 4H), 2.11-2.09 (d, *J*=6Hz, 2H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H)。
I-794	**I-837** **I-838**	FR-a：MS(ES): *m/z* 489.26 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.49%，對掌性HPLC純度：99.92%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.76 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.51-5.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.06-3.98 (m,

		1H), 3.11-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.78 (s, 1H), 2.11-2.09 (d, *J*= 7.2Hz, 2H), 1.59-1.48 (m, 5H), 1.38-1.24 (m, 6H), 1.08-1.04 (m, 1H), 0.89-0.85 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 489.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.52%，對掌性HPLC純度：98.93%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.75 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.52-5.50 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.11-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.11-2.09 (d, *J*= 7.2Hz, 2H), 1.59-1.48 (m, 5H), 1.38-1.24 (m, 6H), 1.08-1.04 (m, 1H), 0.89-0.85 (m, 2H)
I-756 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-857**	FR-a：MS (ES): *m/z* 394.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.05%，HPLC純度：96.13%，對掌性HPLC：98.13%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.78 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.94-2.94 (d, *J*=3.2Hz, 3H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.56 (bs, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.08-1.01 (m, 1H)。
I-845 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-898** **I-899**	FR-a：MS (ES): *m/z* 499.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.45%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.28 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.42-6.40 (t, *J*=8.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.42-5.40 (d, *J*=8Hz,

		1H), 4.84-4.81 (t, *J*=12.8Hz, 1H), 4.63-4.50 (m, 3H), 4.36 (s, 1H), 3.09-3.06 (d, *J*=12.6Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.6Hz, 3H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.26-2.24 (t, *J*=8.2Hz, 3H), 2.16-1.93 (m, 4H), 1.79-1.77 (m, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 499.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.88%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.28 (s, 1H), 8.54-8.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.6Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.42-6.40 (t, *J*=8.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.42-5.40 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.84-4.81 (t, *J*=12.8Hz, 1H), 4.63-4.50 (m, 3H), 4.36 (s, 1H), 3.09-3.06 (d, *J*=12.6Hz, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.6Hz, 3H), 2.73-2.61 (m, 2H), 2.26-2.24 (t, *J*=8.2Hz, 3H), 2.16-1.93 (m, 4H), 1.79-1.77 (m, 2H)。
I-852	**I-920** **I-921**	FR-a：MS(ES): *m/z* 504.82 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.19%，對掌性HPLC純度：97.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.75 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.51-5.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.51-4.48 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.12-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.84-2.81 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.34-2.29 (m, 4H), 2.13-2.10 (m, 6H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 504.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.13%，HPLC純度：97.28%，對掌性HPLC純度：97.21%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.76 (d,

		J=6.8Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.51-5.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.51-4.48 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.12-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.84-2.81 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.35-2.31 (m, 4H), 2.14-2.10 (m, 6H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 3H)。
	I-930 **I-931** (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	FR-a：MS (ES): *m/z* 501.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.11%，HPLC純度：95.45%，對掌性HPLC：97.89%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 9.02 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.03-8.02 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.72-7.70 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.37-5.36 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09-1.96 (m, 6H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.49-1.35 (s, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 501.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.49%，HPLC純度：95.94%，對掌性HPLC：98.76%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 97.89%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 9.02 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.03-8.02 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.73-7.71 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.38-5.36 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09-1.96 (m, 6H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.49-1.35 (s, 2H)。
I-705 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分	**I-971** **I-972**	FR-a：MS (ES): *m/z* 447.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.36%，對掌性HPLC：97.98%，^{1}H NMR (DMSO-

離，隨後移除Boc)		d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 7.87-7.85 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 6.49-6.47(t, *J*=8Hz, 1H) 6.26 (s, 1H), 5.48-5.46 (d, J=6Hz, 1H), 4.26-4.24 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.91-3.89 (t, *J*=7.9Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.5Hz, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.52-1.50 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 1.31-1.24 (m, 1H) FR-b：MS (ES): *m/z* 447.21 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95%，對掌性HPLC：95.14%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 7.87-7.85 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 6.49-6.47(t, *J*=8Hz, 1H) 6.26 (s, 1H), 5.48-5.46 (d, J=6Hz, 1H), 4.26-4.24 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.91-3.89 (t, *J*=7.9Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.5Hz, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.52-1.50 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 1.31-1.24 (m, 1H)
I-918 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-981** **I-982**	FR-a：MS (ES): *m/z* 412.42 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.47%，HPLC 純度：98.30%，對掌性HPLC：97.30%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=8.3Hz, 1H), 6.36-6.34 (t, *J*=8.6Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.85-3.83 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, J=4Hz, 3H), 2.07-2.05 (d, *J*=8Hz, 1H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.38-1.36 (d, *J*=8Hz, 6H)。

		FR-b：MS (ES): *m/z* 412.57 $[M+H]^+$，LCMS 純度：9, 6.57%，HPLC 純度：99.53%，對掌性HPLC：98.80%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.25-8.24 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.48-7.46 (t, *J*=8.3Hz, 1H), 6.38-6.37 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.85-3.83 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, J=4Hz, 3H), 2.07-2.05 (d, *J*=8Hz, H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.38-1.36 (d, *J*=8Hz, 6H)。
I-943 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1002** **I-1003**	FR-a：MS (ES): *m/z* 452.51 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.43%，HPLC 純度：96.74%，對掌性HPLC：98.30%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.95 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.03-2.01 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.25-1.21 (m, 4H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 452.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.44%，HPLC純度：95%，對掌性HPLC：99.05%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.04-2.02 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 3H), 1.25-

		1.21 (m, 4H)。
I-946	**I-1023** **I-1024**	FR-a：MS(ES): *m/z* 464.31 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.57%，HPLC 純度：99.14%，對掌性HPLC純度：95.01%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.36-8.38 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04-8.06 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.50-7.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 6.43-6.45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.48-5.50 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 2.91-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 464.31 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.41%，HPLC 純度：99.57%，對掌性HPLC純度：95.01%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.36-8.38 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04-8.06 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.50-7.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 6.43-6.45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.48-5.50 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 2.90-2.92 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 2H)。
I-940 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1038** **I-1039**	FR-a：MS (ES): *m/z* 464.67 $[M+H]^+$，LCMS 純度：99.07%，HPLC 純度：96.25%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04-9.02 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.38-8.35 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.64-7.35 (m, 4H), 6.45-6.40 (m, 1H), 6.26-6.25 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 5.49-5.47 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.91-3.87 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.91-

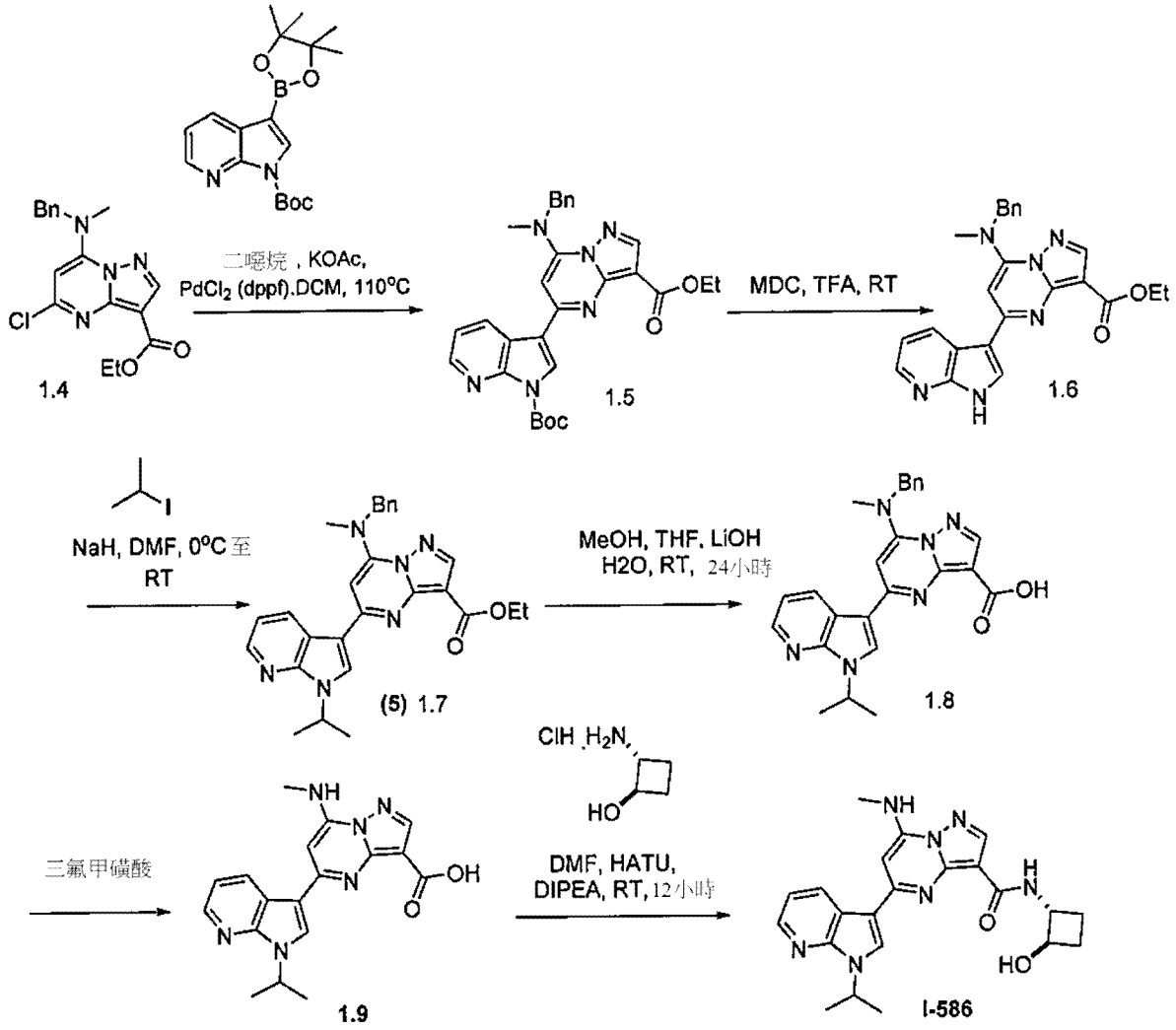
		2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 464.47 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.025%，HPLC 純度：98.08%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.60-7.39 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.47 (bs, 1H), 4.23 (bs, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.57 (bs, 2H), 2.90 (bs, 3H), 2.05 (bs, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H)。
I-994 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1054** **I-1055**	FR-a：MS (ES): *m/z* 482.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.24%，對掌性HPLC：99.48%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.46-5.45 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 4.88-4.82 (t, *J*=12.4Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.68-1.43 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 3H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 582.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.40%，對掌性HPLC：95.67%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.52-7.50 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.46-5.45 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 4.88-4.82 (t, *J*=12.4Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-2.17 (m,

		2H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.68-1.43 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 3H)。
I-676 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1070** **I-1071**	FR-a：MS (ES): *m/z* 467.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.83%，對掌性HPLC：98.86%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.23 (s, 1H), 8.68-8.66 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.43-8.41 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.73-6.69 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.78 (bs, 1H), 4.60-4.57 (t, *J*=6.0Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 467.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.83%，HPLC純度：97.74%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.22 (s, 1H), 8.68-8.66 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.43-8.41 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.73-6.69 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.48-5.47 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 4.60-4.57 (t, *J*=6.0Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.79 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.35-1.24 (m, 1H)。
I-962 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1107** **I-1108**	FR-a：MS (ES): *m/z* 496.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.08%，HPLC純度：95.02%，對掌性HPLC：95.53%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.34-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.85-3.83 (m,

		1H), 3.16 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.80 (bs, 6H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.24 (bs, 4H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 496.57 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.71%，HPLC 純度：95.11%，對掌性HPLC：98.80%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.48 (bs, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.80 (bs, 6H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.24 (bs, 4H)。
I-752 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1123** **I-1124**	FR-a：MS (ES): *m/z* 482.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.85%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.52-7.51 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.46-5.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17 (bs, 1H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 482.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.87%，對掌性HPLC：97.65%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=5.2Hz, 1H),

		7.51-7.50 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.46 (bs, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17 (bs, 1H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H)。

107.3. 合成**N-((1R,2R)-2-**羥基環丁基**)-5-(1-**異丙基**-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**I-586.**



【2013】 合成化合物**1.4** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.4** (26g，62.21%)。MS(ES): *m/z* 355 $[M+H]^+$。

【2014】 合成化合物**1.5** 向**1.4** (0.1g，0.290mmol，1.0 eq)於二噁

烷(5mL)中之溶液中添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.129g，0.377, 1.3eq)及碳酸鈉(0.076g，0.725mmol 2.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷(0)之複合物(0.028g，0.029mmol 0.1eq)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用在25%乙酸乙酯/己烷中溶離進一步純化，得到純**1.5** (0.083g，54.35%)。MS(ES): *m/z* 527 $[M+H]^+$。

【2015】 合成化合物**1.6** 化合物係使用通用程序C合成，得到**1.6** (0.220g，9055%)。MS(ES): *m/z* 427 $[M+H]^+$。

【2016】 合成化合物**1.7** 向**1.6** (1g，2.34mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.200g，4.68mmol，2eq)並攪拌20分鐘，隨後在氮氣下添加2-碘丙烷(1.3g，3.52mmol，1.5eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在52%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.7** (0.85g，77.37%)，MS(ES): *m/z* 469.60 $[M+H]^+$。

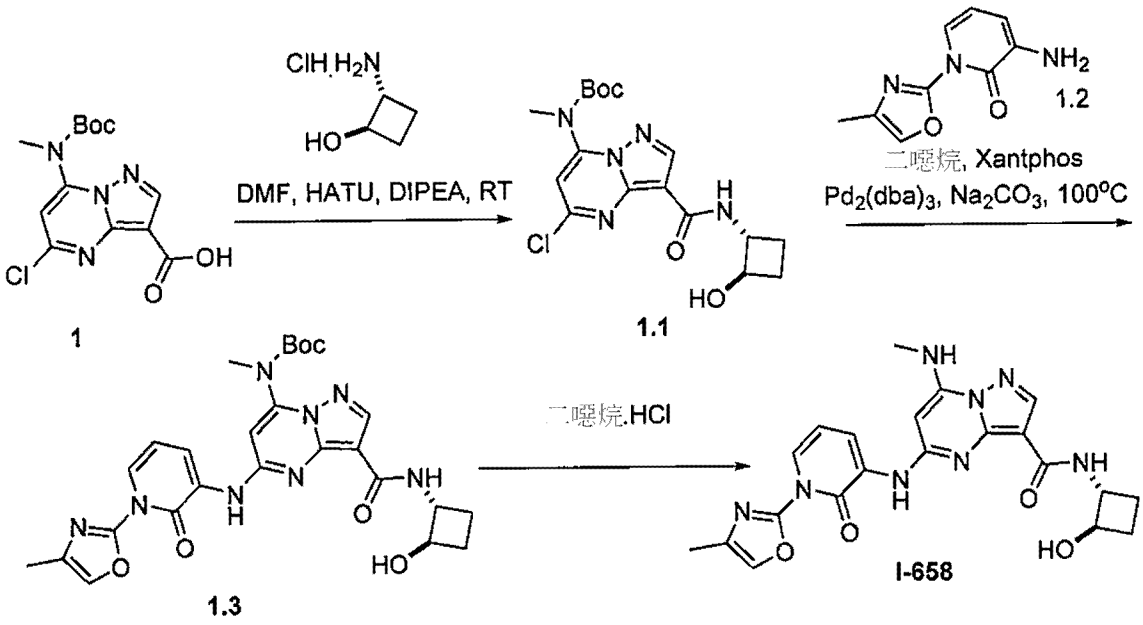
【2017】 合成化合物**1.8** 向**1.7** (0.3g，0.95mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(10mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.396g，9.58mmol，5eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉

乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.8** (0.25g，83.64%)。MS(ES): *m/z* 441.51 $[M+H]^+$。

【2018】 合成化合物**1.9** 將化合物**1.8** (0.2g，0.45mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(2mL)中。將三氟甲磺酸添加至冷卻之反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.9** (0.12g，75.40%)。MS(ES): *m/z* 351.38 $[M+H]^+$。

【2019】 合成化合物**I-586.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**I-586.** (產率：64.89%)。MS (ES): *m/z* 420.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.49%，HPLC純度：96.15%，對掌性HPLC：50.03%，49.97%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.79-8.77 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.52-8.50 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.42-8.41 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.50-5.48 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 5.24-5.21 (m, 1H), 4.33-4.29 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 4.03-3.99 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.11-2.09 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 1.60-1.59 (d, *J*=6.4Hz, 6H), 1.37-1.32 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 1.25 (bs, 1H)。

107.4. 合成**N-((1R,2R)-2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-((1-(4-甲基噁唑-2-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺：I-658.**



【2020】 合成化合物**1**：化合物係根據核心合成之實驗方案合成，得到**1**。

【2021】 合成化合物**1.1**：化合物係使用通用程序A合成，得到**1.1.** (0.2g，50.51%) MS(ES): *m/z* 396.84 $[M+H]^+$。

【2022】 合成化合物**1.2**：化合物係根據中間物之實驗方案合成。

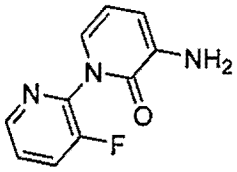
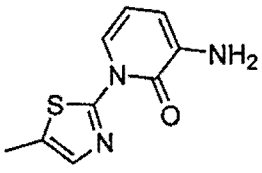
【2023】 合成化合物**1.3.**：化合物係使用通用程序B合成，得到**1.1.** (0.128g，65.73%) MS(ES): *m/z* 551.83 $[M+H]^+$。

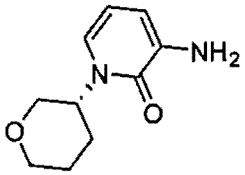
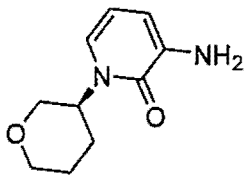
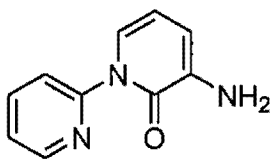
【2024】 合成化合物**I-658**：將化合物**1.3** (0.128g，0.233mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(2mL)中並將4M HCl之二噁烷溶液(0.2mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**I-658**：(0.09g，94%)。MS(ES): *m/z* 451.83 $[M+H]^+$。 LCMS純度：100%，HPLC純度：95.78%，對掌性HPLC純度：49.79%，49.91%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.98 (s, 1H), 8.63-8.61 (t, *J*=6Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.53-6.49 (t, *J*=7.6Hz,

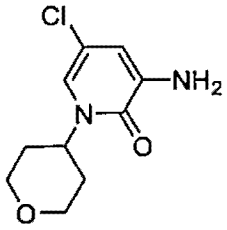
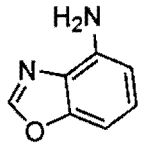
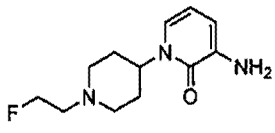
1H), 6.30 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.19-2.17 (d, *J*=0.8Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H)。

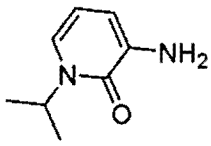
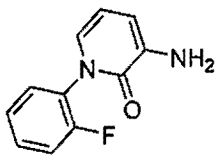
【2025】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**59**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.2**之中間物。

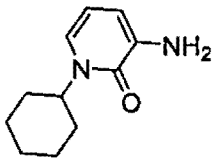
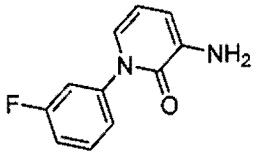
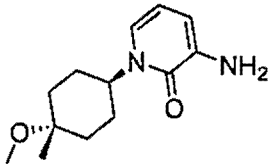
【2026】 表**59**

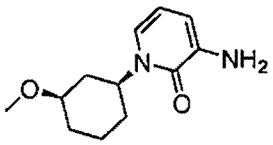
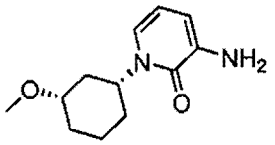
化合物	中間物	表徵資料
I-675		MS (ES): *m/z* 465.35 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.06%，HPLC 純度：94.39%，對掌性 HPLC 純度：49.33%+47.90%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.52-8.51 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.39-8.38 (d, *J*=5.6, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.47-7.46 (d, *J*=5.6 ,1H), 6.51-6.47 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.47-5.45 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 1H)。
I-676		MS (ES): *m/z* 467.22 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：95.88%，對掌性 HPLC：47.58%，46.55%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.34 (s, 1H), 8.47-8.46 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.68-6.64 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.78 (bs, 1H), 4.25-4.20 (t, *J*=8.4Hz, 2H), 3.87-3.85 (d, *J*=8Hz, 1H), 2.93 (bs, 3H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.52-1.47 (d, *J*=9.2Hz, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H)。

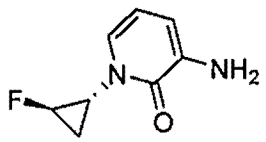
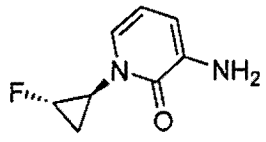
I-697		MS (ES): *m/z* 454.40 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：97.56%，對掌性 HPLC：50.29%，49.70%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-5.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.23-4.19 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.82 (bs, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.55 (bs, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H)。
I-698		MS (ES): *m/z* 454.45 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：95.44%，對掌性 HPLC：50.39%，48.75%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=6Hz, 1H),8.19 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.45-5.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.86-3.82 (t, *J*=7.6Hz, 3H), 3.60-3.55 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 3.48-3.44 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.77 (bs, 3H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.23-1.16 (m, 3H)。
I-705		MS (ES): *m/z* 447.46 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.43%，HPLC 純度：97.25%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87-7.85 (d,

		J=8.0Hz,1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 6.49-6.45 (t, *J*=8.0Hz,1H), 6.26 (s, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 1H), 1.20-1.17 (m, 1H)
I-712		MS (ES): *m/z* 488.26 $[M+H]^+$，LCMS 純度：94.81%，HPLC 純度：97.96%，對掌性 HPLC：43.67%，46.70%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.03-8.02 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.01-4.00 (d, *J*=4Hz, 2H), 3.53-3.48 (t, *J*=11.6Hz, 2H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06-1.96 (t, 5H), 1.78-1.75 (d, *J*=12Hz, 2H), 1.49-1.37 (m, 3H)。
I-756		MS (ES): *m/z* 394.4 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.95%，HPLC 純度：98.42%，對掌性 HPLC：44.46%，51.41%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.78 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.05-8.03 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.36-5.35 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.20-4.16 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 3.67-3.63 (t, *J*=8Hz, 1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.46-1.41 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 1.24 (bs, 1H)。
I-845		MS (ES): *m/z* 499.42 $[M+H]^+$，LCMS 純度：98.36%，HPLC 純度：97.61%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.94 (s, 1H), 8.28-8.26 (d,

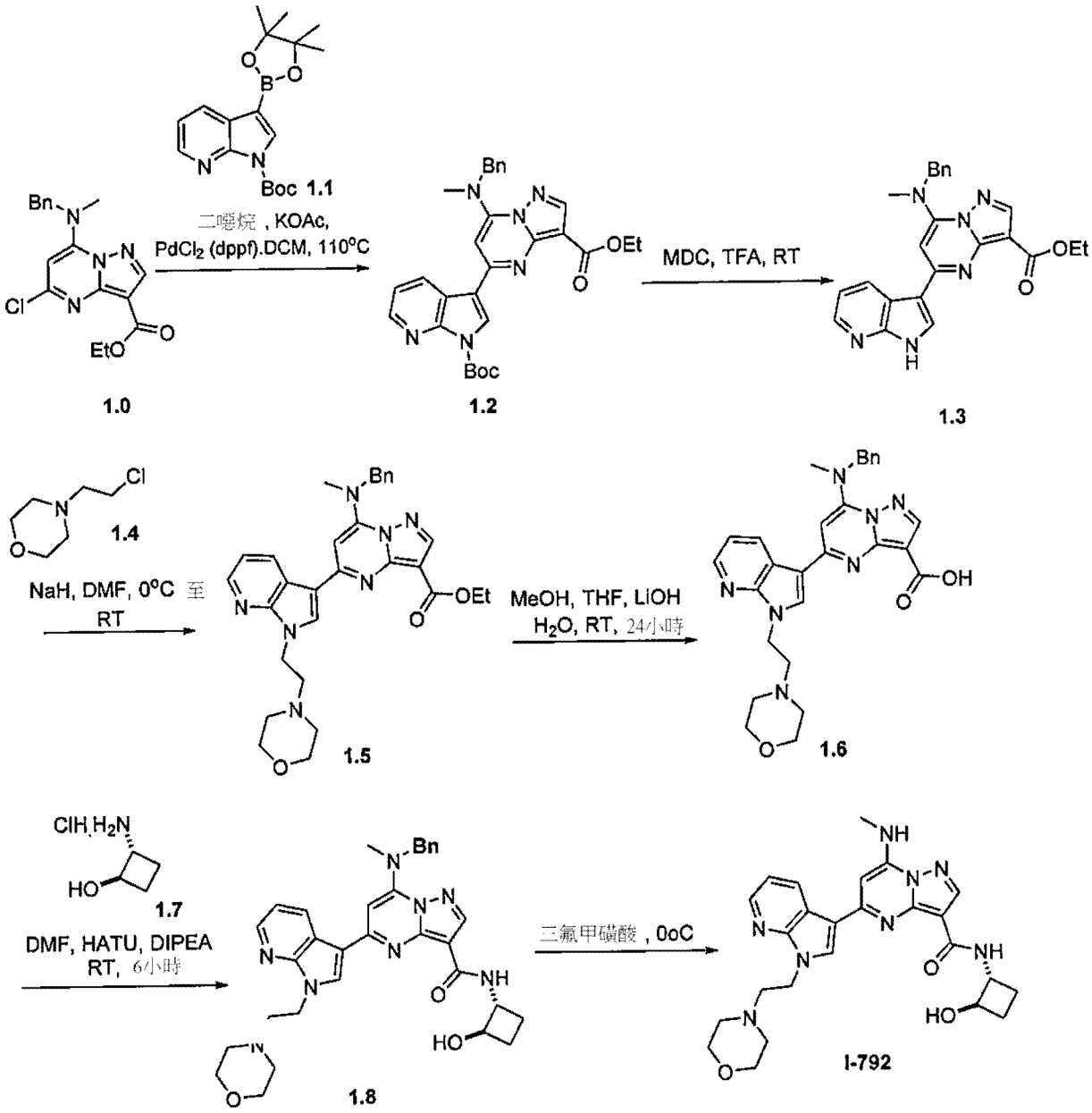
		J=6.8Hz, 1H), 8..20 (s, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.27 (bs, 1H), 6.44 (bs, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.45 (bs, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.85 (bs, 1H), 4.24-4.20 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.84 (bs, 1H), 3.68-3.66 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 3.57 (bs, 1H), 3.49 (bs, 1H), 2.91-2.90 (t, *J*=4.4Hz, 3H), 2.33 (bs, 2H), 2.10-1.99 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 3H)。
I-918		MS (ES): *m/z* 412.20 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.64%，HPLC純度：96.03%，對掌性HPLC純度：48.49%，50.57%，1H NMR (DMSO-d6, 400MHZ)：8.94 (s, 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 8.04-8.80 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 7.48-7.46 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.37-6.33 (m, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.03-2.01 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 1.36-1.34 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.29-1.19 (m, 1H)。
I-940		MS (ES): *m/z* 464.71 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.38%，HPLC純度：96.25%，對掌性HPLC純度：50.25%，49.74%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.07 (bs, 1H), 8.40-8.38 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.03 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 7.52-7.48 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 6.47-6.43 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.49-5.47 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.09-2.02 (m, 2H)。

I-943		MS (ES): *m/z* 452.76 $[M+H]^+$，LCMS 純度：95.56%，HPLC 純度：94.86%，對掌性 HPLC：49.03%，50.86%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.89 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.47-7.46 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.80 (bs, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.03-2.01 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.70-1.67 (m, 3H), 1.57-1.42 (m, 3H), 1.23 (bs, 3H)。
I-946		MS (ES): *m/z* 464.71 $[M+H]^+$，LCMS 純度：97.18%，HPLC 純度：95.98%，對掌性 HPLC：49.08%，50.92%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.02 (bs, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06-8.03 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.52-7.50 (d, *J*=10Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 6.45-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.51-1.46 (t, *J*=10Hz, 1H), 1.26 (bs, 3H)。
I-962		MS (ES): *m/z* 496.57 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：95.47%，對掌性 HPLC：50.49%，49.51%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.92 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.35-6.31 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.46-

		45.44 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.89-31 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.80 (bs, 6H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.24 (bs, 4H)。
I-993		MS (ES): *m/z* 482.52 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：99.00%，對掌性HPLC純度：49.7%，50.3%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.51-7.50 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.46 (bs, 1H), 4.81 (bs, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17 (bs, 1H), 2.04-2.00 (m, 3H), 1.85 (bs, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H)。
I-994		MS (ES): 482.57 $[M+H]^+$ LCMS 純度：98.07%，HPLC純度：97.72%，對掌性HPLC：50.73%，48.17%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.51-7.50 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.45 (bs, 1H), 4.87-4.81 (t, *J*=12.4Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.86-3.84 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17 (bs, 1H), 2.06-2.00 (m, 3H), 1.88-1.85 (d, *J*=13.2Hz, 1H), 1.75 (bs, 1H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 3H)。

I-1091		MS (ES): *m/z* 428.32 $[M+H]^+$，LCMS 純度：100%，HPLC 純度：98%，對掌性HPLC，49%:49%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.23-8.19 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 8.01-7.99(s, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.21-7.19 (d, *J*=7.6, 1H), 6.29-6.24 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 5.08-4.93 (s, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.90-3.82 (d, *J*=6Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.58-1.45 (m ,3H), 1.33 (s, 1H)。
I-1092		MS (ES): *m/z* 428.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.27%，HPLC純度：96.10%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.22-7.20 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.09-7.07 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.84-6.82 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.30-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.56 (bs, 3H), 1.24 (bs, 3H)。

107.5. 合成**N-(2-羥基環丁基)-7-(甲基胺基)-5-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-792).**



【2027】 合成化合物**1.0.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.0** (產率：45.00%)。MS (ES): *m/z* 345.10 $[M+H]^+$。

【2028】 合成化合物**1.2.** 使氬氣淨化穿過**1.1** (2.3g，6.7mmol，1.0eq)、**1.0** (3.0g，8.72mmol，1.3eq)及碳酸鈉(1.78g，16.75 mmol，2.5eq)於1,4二噁烷(100mL)中之經攪拌溶液15分鐘。將[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.550g，0.67mmol，0.1eq)添加至其中且再淨化10分鐘。在100℃下攪拌反應6小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥

並減壓濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析法，在20-25%乙酸乙酯/己烷中溶離純化合物進行純化，得到純**1.2** (2.1 g，59.82%)。MS (ES): *m/z* 527.51 $[M+H]^+$。

【2029】 合成化合物**1.3.** 將三氟乙酸(5.0 mL)添加至**1.2** (2.1g，3.99 mmol，1.0eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液中並在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.3**. (1.69 g，99.41%)。MS (ES): *m/z* 427.51 $[M+H]^+$。

【2030】 合成化合物**1.5.** 在0℃下，將氫化鈉(0.225g，5.6mmol，4.0eq) 逐份添加至**1.3** (0.600g，1.4mmol，1.0eq)於N-N-二甲基甲醯胺(12mL)中之溶液。在相同溫度下攪拌反應混合物20分鐘，添加**1.4** (0.635g，4.22mmol，1.2eq)並將混合物在室溫下攪拌6小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析法，在2-2.5%甲醇/二氯甲烷中溶離純化合物進行純化，得到純**1.5** (420 mg，55.26%)。MS (ES): *m/z* 540.51 $[M+H]^+$。

【2031】 合成化合物**1.6.** 向**1.5** (0.400g，0.744mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(20 mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.315g，7.44 mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應6小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。過濾產物並在真空下乾燥，得到純**1.6** (0.360g，94.47%)。MS(ES): *m/z* 512.2 $[M+H]^+$。

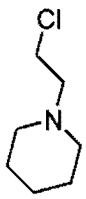
【2032】 合成化合物**1.8.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.8.**

(0.170g，74.88%)，MS (ES): 581.29 $[M+H]^+$。

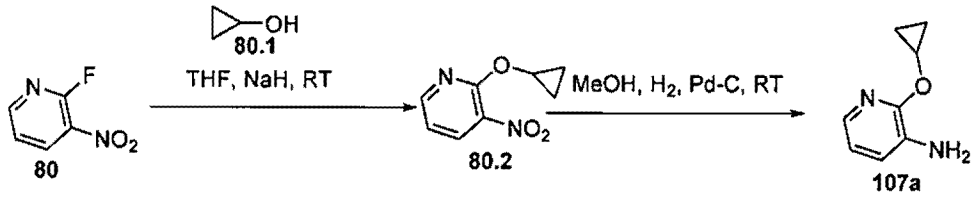
【2033】 合成化合物**I-792**：將**1.8** (0.170g，0.292mmol，1.0eq)於1.0ml二氯甲烷中之混合物冷卻至0℃並將三氟甲磺酸(1mL) 添加至其中且在相同溫度下攪拌混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-792** (0.110g，76.59%)，MS (ES): *m/z* 491.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.71%，對掌性HPLC：47.82%，46.59%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.77-8.76 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.41-8.41 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 5.51 (bs, 1H), 4.53-4.49 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.03-4.01(d, *J*=8Hz, 1H), 3.55 (bs, 4H), 3.13-3.11 (s, 3H), 2.85-2.81 (t, *J*=6.4Hz, 3H), 2.11-2.09 (d, *J*=6.8Hz, 3H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.12-1.08 (t, *J*=7.2Hz, 1H)。

【2034】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表60**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.4**之中間物。

【2035】 **表60**

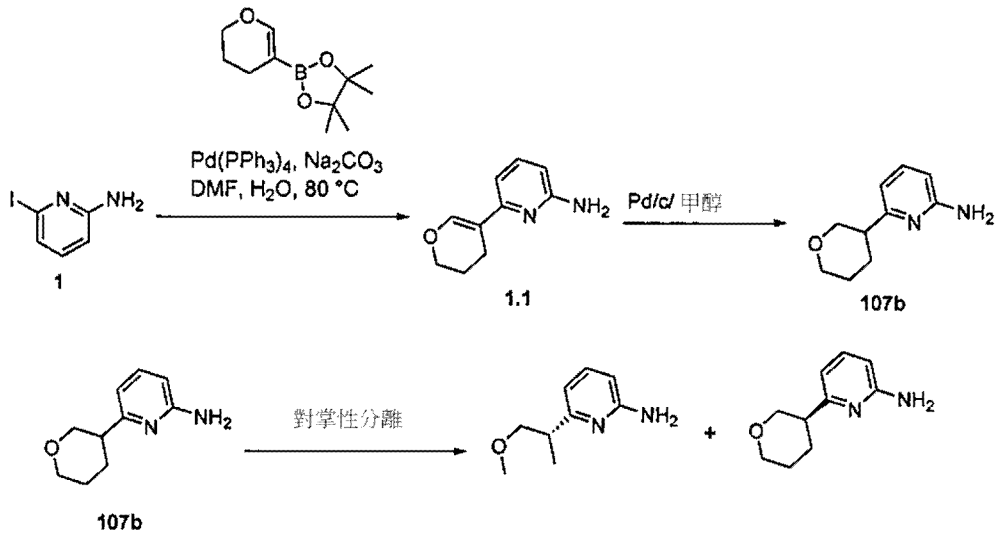
化合物	中間物	表徵資料
I-794		MS (ES): *m/z* 489.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.76%，對掌性HPLC：49.65%，50.20%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.76-8.74 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50-8.48 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.41-8.40 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.69 (s, 1H),

		4.30-4.26 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.75 (bs, 2H), 3.10-3.09 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.77 (bs, 2H), 2.45 (bs, 4H), 2.10-2.08 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 1.47 (bs, 4H), 1.36-1.27 (m, 3H), 0.87-0.84 (t, *J*=6Hz, 2H)。



【2036】 合成化合物**80.2.** 向**80** (1g，7.04mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.323g，14.08mmol，2.0eq)，隨後在氮氣下添加環丙醇(0.530g，9.15mmol，1.3eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在3-4%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**80.2** (0.900g，70.98%)，MS(ES): *m/z* 181.16 $[M+H]^+$。

【2037】 合成化合物**107a.** 向**80.2** (0.900g，5.00mmol，1.0eq)於甲醇(10mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.4g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用戊烷濕磨進一步純化，得到純**107a** (0.600g，79.98%)。MS (ES): *m/z* 151.18 $[M+H]^+$。

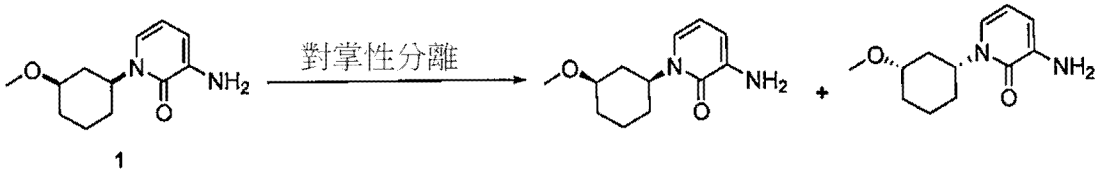


【2038】 合成化合物**1.1**：在室溫下，向**1** (2g，9.09mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(18mL)及水(1.6mL)中之溶液中添加碳酸鈉(4.2g，40.297mmol，4.5eq)及2-(3,4-二氫-2H-哌喃-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃(2.49g，11.81mmol，1.3eq)。用氬氣使反應混合物脫氣15分鐘。接著，將肆(三苯基膦)鈀(0) (1.06g，0.909mmol，0.1eq)添加至反應混合物中並在80℃下攪拌7小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.1** (1.32g，82.40%)。MS(ES): *m/z* 177.23 $[M+H]^+$。

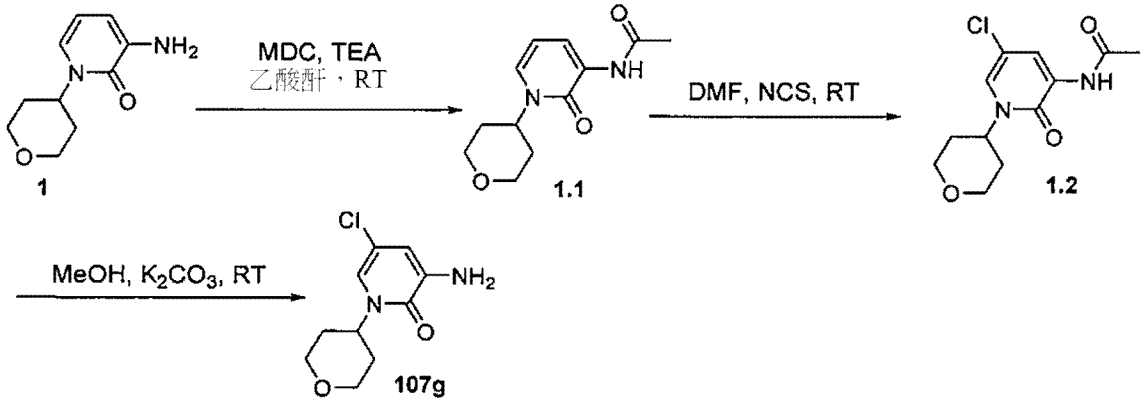
【2039】 合成化合物**107b**：向**1.1** (1.3g，7.45mmol，1.0eq)於甲醇(15mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.511g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物5小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**107b** (0.8g，52.13%)。MS (ES): *m/z* 179.2 $[M+H]^+$。

【2040】 合成化合物**107c**及**107d.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)且以含0.360%二乙胺之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min

流動速率下分離**107b**之異構體(0.8g)，得到純**107c**溶離份-1及**107d**溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓蒸發，得到純**107c.** (0.36g)。MS(ES): *m/z* 179.2 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，對掌性HPLC純度：100%。FR-b在30℃下減壓蒸發，得到純**107d.** (0.36g)。MS(ES): *m/z* 179.2 $[M+H]^+$，LCMS純度：98%，對掌性HPLC純度：100%。



【2041】合成化合物**107e**及**107f.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)且以DEA/甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**1**之異構體(0.855g)，得到純1a.溶離份-1及1b. 溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓蒸發，得到純**107e** (0.233g)。MS(ES): *m/z* 223.14 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓蒸發，得到純**107f.** (0.246g)。MS(ES): *m/z* 223.14 $[M+H]^+$。



【2042】合成化合物**1.** 化合物係根據中間物之實驗方案合成(產率：36.13%)。MS (ES): *m/z* 195.23 $[M+H]^+$。

【2043】合成化合物**1.1.** 在室溫下，向**1** (2.0g，10.30mmol，1.0eq)於二氯甲烷(45mL)中之溶液中添加三乙胺(2.28g，22.66mmol，2.2eq)及乙酸酐(1.15g，11.33mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應混合物

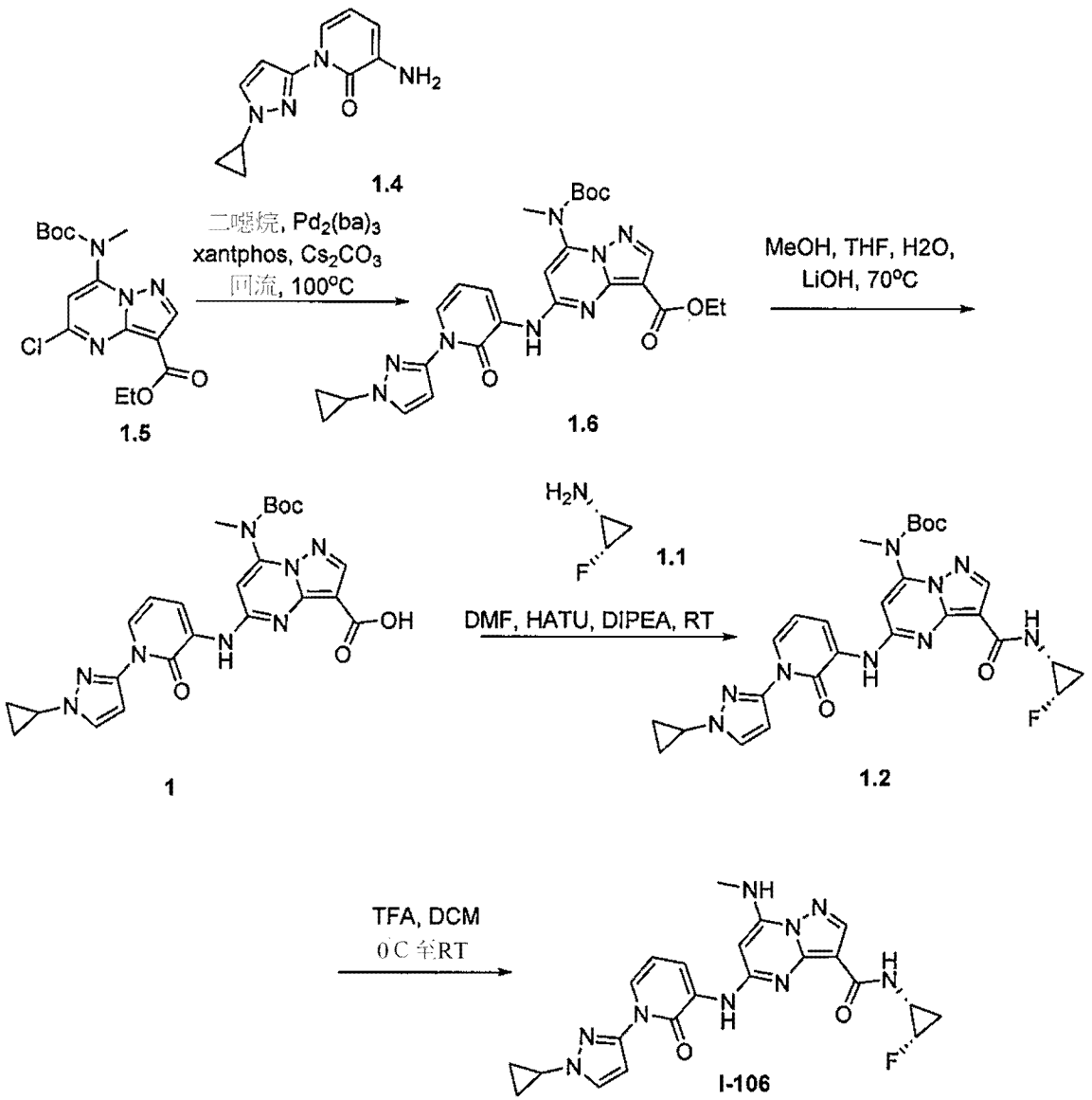
16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.1.** (1.8g，73.99%)，MS(ES): *m/z* 237.12 $[M+H]^+$。

【2044】合成化合物**1.2.** 在室溫下，向**1.1.** (1.8g，7.59 mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(18mL)中之經攪拌溶液中添加N-氯代琥珀醯亞胺(2.01g，15.18mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.2.** (1.1g，53.34%)。MS(ES): *m/z* 271.08 $[M+2H]^+$。

【2045】合成化合物**107g.** 在室溫下向**1.2.** (1.1g，4.07mmol，1.0eq)於甲醇(50mL)中之溶液中添加碳酸鉀(5.61g，40.07mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，過濾反應混合物並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**107g.** (0.4g，43.05%)。MS (ES): *m/z* 229.07 $[M+H]^+$。

實例108：合成在吡唑并[1,5-a]嘧啶之3位包含N-((1R,2S)-2-氟環丙基)胺基羰基之化合物

108.1. 合成5-((1-(1-環丙基-1H-吡唑-3-基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)-N-((1R,2S)-2-氟環丙基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-106).



【2046】 合成化合物**1.5.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.5** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【2047】 合成化合物**1.6.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.6** (0.270g，59.73%)。MS (ES): *m/z* 535.58 $[M+H]^+$。

【2048】 合成化合物**1.** 向**1.6** (0.270g，0.505mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(6mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.212g，5.05 mmol，10eq)。在70℃溫度下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫

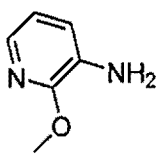
酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1** (0.200g，78.18%)。MS(ES): *m/z* 507.52 $[M+H]^+$。

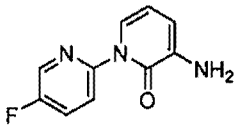
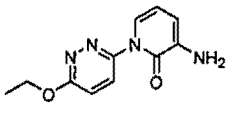
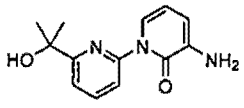
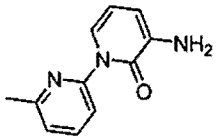
【2049】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.050g，74.89%)。MS (ES): *m/z* 564.59 $[M+H]^+$。

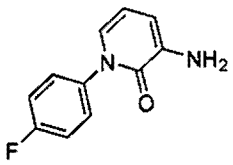
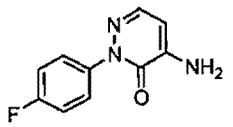
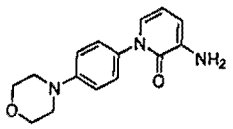
【2050】 合成化合物**I-106**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-106** (0.035g，85.12%)，MS (ES): *m/z* 464.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.40%，HPLC純度：96.16%，對掌性HPLC純度：98.48%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.25 (S, 1H), 8.20-8.18 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.81-7.80 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.66-7.65 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.37-6.36 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.23 (s, 2H), 1.09-1.07 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.01-1.00 (d, *J*=4Hz, 2H)。

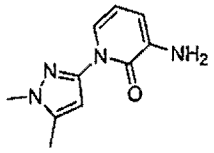
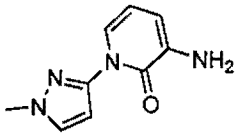
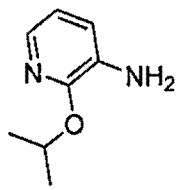
【2051】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**61**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.4**之中間物。

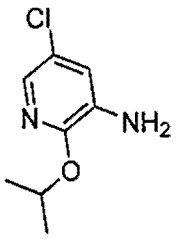
【2052】 表**61**

化合物	中間物	表徵資料
I-110		MS (ES): *m/z* 372.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.90%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87-4.86 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 4H), 1.14-1.07 (m, 1H), 0.75-0.69 (m, 1H)。

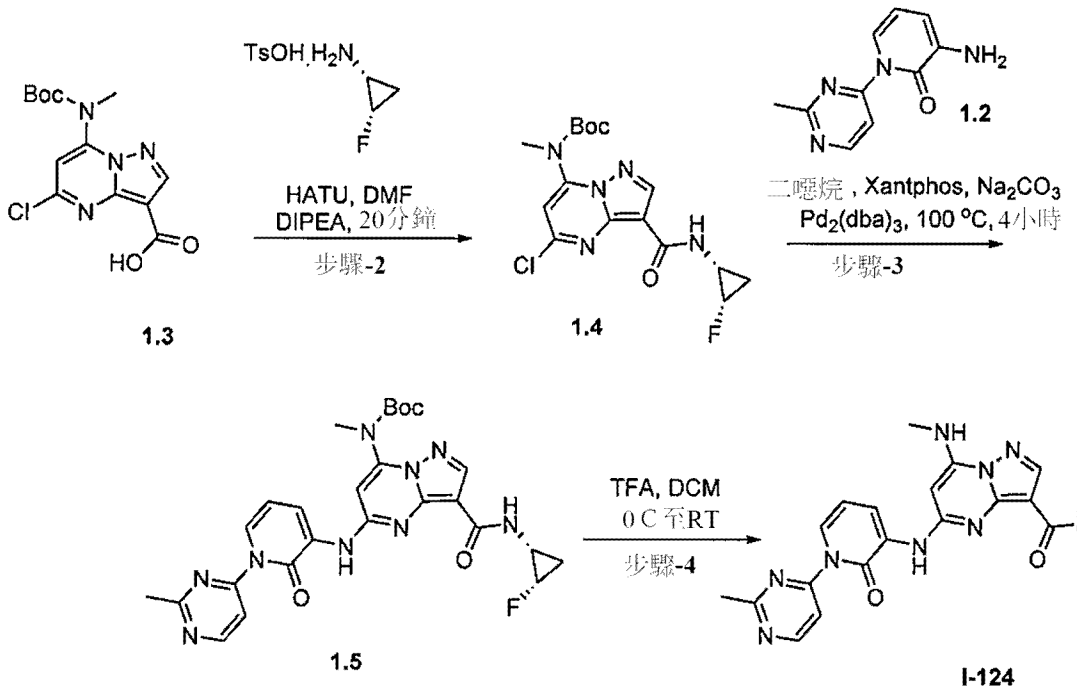
I-115		MS (ES): *m/z* 453.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.39%，HPLC純度：99.66%，對掌性HPLC純度：99.50%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.32-8.31 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05-7.92 (m, 3H), 7.84-7.83 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.55-7.53 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.42-6.41 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.99-4.81 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.95-0.86 (m, 1H)。
I-117		MS (ES): *m/z* 480.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.29-8.26 (m, 2H), 8.04-8.02 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.57-7.56 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.46-7.43 (d, *J*=12Hz, 1H), 6.45-6.43 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.05-4.82 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.44-1.42 (t, *J*=8Hz, 3H), 0.87-0.85 (m, 2H)。
I-123		MS (ES): *m/z* 493.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.70%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.85-7.84 (d, *J*=6Hz, 2H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.60-7.59 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.44-6.40 (t, *J*=14.4Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.83-4.82 (m, 1H), 3.01-2.99 (m, 1H), 2.92-2.91 (m, 3H),1.49 (s, 6H), 1.30-1.20 (m, 1H)。
I-131		MS (ES): *m/z* 449.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.25%，HPLC純度：94.78%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H),

		8.25-8.22 (m, 2H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.84-7.83 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.62-7.60 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.54-7.53(d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.40-7.73 (m, 1H), 6.40-6.36 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.82-4.81 (s, 1H), 3.00-2.99 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.54-2.46 (m, 3H), 2.01-1.99 (d, *J*=7.2Hz, 1H)。
I-132		MS (ES): *m/z* 452.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.73%，HPLC純度：95.73%，對掌性HPLC：99.63%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=10Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.55-7.54 (d, *J*=5.2Hz, 2H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.34-7.32 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=14Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.99 (s,1H), 4.82 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.27-1.24 (m, 1H)。
I-134		MS (ES): *m/z* 452.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.54%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.62 (s, 1H), 8.35 (s,1H), 8.20-8.19 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.09-8.08 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.75-7.91 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.51(s, 1H), 4.87-4.86 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.34-0.99 (m, 2H)。
I-135		MS (ES): *m/z* 519.55 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.01%，HPLC純度：99.80%，對掌性HPLC：98.54%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.08-7.06 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 6.34-6.30 (t, *J*=14Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.98-4.82 (m, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.20 (s, 4H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.92-2.90 (d,

		J=4.4Hz, 3H), 1.28-1.23 (m, 1H), 0.94 (m, 1H)。
I-137		MS (ES): *m/z* 452.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.58%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18-8.17 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.62-7.62 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.35-6.32 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.26-1.18 (m, 2H)。
I-140		MS (ES): *m/z* 438.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.80%，HPLC純度：97.95%，對掌性HPLC：95.62%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.65-7.64 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.37-6.34 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.97- 4.81 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17-3.16 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=2.8Hz, 3H), 1.98-1.94 (m,1H), 0.92-0.86 (m, 1H)。
I-147		MS (ES): *m/z* 400.43 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.32%，HPLC純度：99.34%，對掌性HPLC：99.82%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.63 (s, 1H), 8.19-8.17 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 7.93-7.82 (m, 3H), 6.94-6.91 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.87-4.69 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 4H), 1.34-1.32 (m, 6H),1.17-1.07 (m, 1H), 0.72-0.73 (m, 1H)。

I-148		MS (ES): *m/z* 434.87 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.91%，HPLC純度：95.45%，對掌性HPLC：94.42%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.75 (s, 1H), 8.33-8.33 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.88-7.88 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H)。

108.2. 合成**N-((1R,2S)-2-**氟環丙基**)-7-(**甲基胺基**)-5-((1-(2-**甲基嘧啶**-4-**基**)-2-**側氧基**-1,2-**二氫吡啶**-3-**基**)**胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-124).**



【2053】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (2.4g，7.3mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(24mL)中之溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(5.59g，14.7mmol，2.0eq)並在室溫下攪拌15分鐘。向其中添加二異丙基乙胺(3.81mL，21.9mmol，3.0eq)，隨後添加(1*R*,2*S*)-氟環丙基胺甲苯磺酸酯(1.80g，7.3mmol，

1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.4** (1.3g，46.42%)。MS(ES): *m/z* 384.12 $[M+H]^+$。

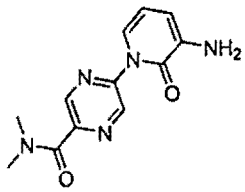
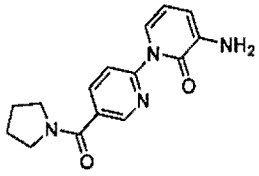
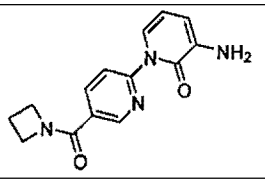
【2054】 合成化合物**1.5.** 向於1,4-二噁烷(1.0mL)中之**1.4** (0.125g，0.326mmol，1.0eq)中添加**1.2** (0.079g，0.391mmol，1.2eq)、碳酸鈉(0.069g，0.652mmol，2.0eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) (0.014g，0.016mmol，0.05eq)及4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(0.018g，0.032mmol，0.1eq)，再脫氣5分鐘。在100℃下攪拌反應4小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用3%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.5** (0.070g，39.10%)。MS(ES): *m/z* 550.22 $[M+H]^+$。

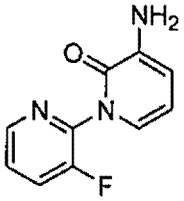
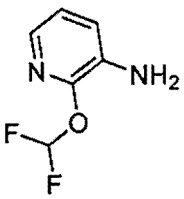
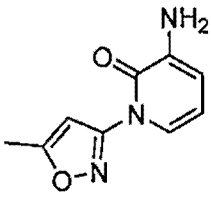
【2055】 合成化合物**I-124.** 將化合物**1.5** (0.070g，0.129mmol，1.0eq)溶解於二氯甲烷(2mL)中並將三氟乙酸(0.1mL)添加至反應混合物中。在室溫下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**I-124** (0.040g，70.17%)。MS(ES): *m/z* 450.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.26%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 9.04 (s, 1H), 8.92-8.91 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H),

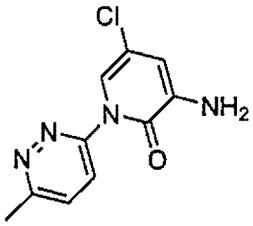
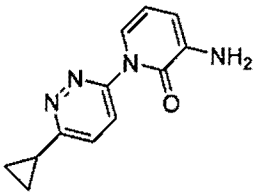
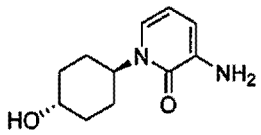
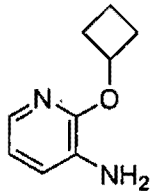
7.83-7.82 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.77-7.75 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.47-6.44 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.98-4.82 (d, 1H), 3.00 (brs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.77-2.68 (m, 3H), 1.27-1.22 (t, *J*=10.4 Hz, 2H)。

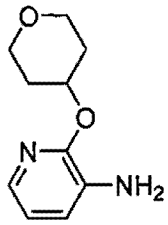
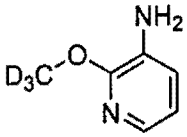
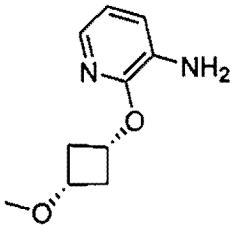
【2056】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表62**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.2**之中間物。

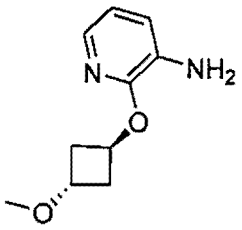
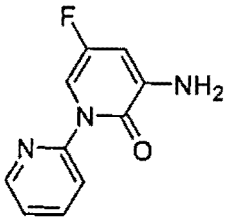
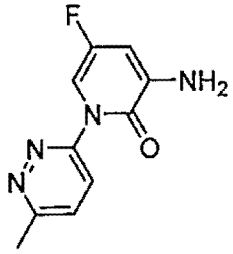
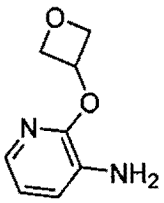
【2057】 表**62**

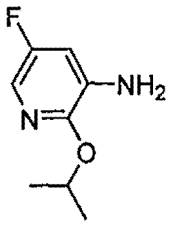
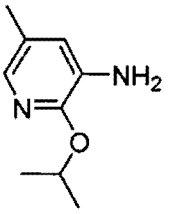
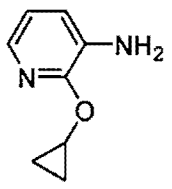
化合物	中間物	表徵資料
I-126		MS (ES): *m/z* 507.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.23 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.30-8.27 (t, *J*=11.6Hz, 2H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4.4Hz 1H), 7.68-7.65 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.51-6.48 (t, *J*=14.4Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.99-4.83 (m, 1H), 3.09-3.06 (d, *J*=11.2Hz, 6H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.24 (m, 2H), 0.949-0.867 (m, 1H)。
I-128		MS (ES): *m/z* 532.55 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.21%，HPLC純度：98.32%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.73 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.4Hz, 1H),7.90-7.88 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.79-7.78 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.48-6.44 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.50-3.44 (d, *J*=6Hz, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.00 (s, 3H),1.84 (bs, 4H), 1.19-0.99 (m, 2H)。
I-142		MS (ES): *m/z* 518.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.73%，HPLC純度：98.41%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H),

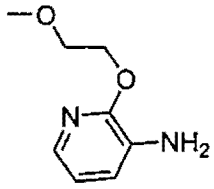
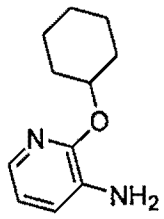
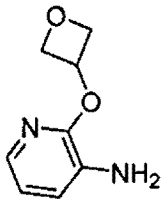
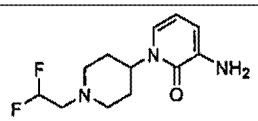
		8.85 (s, 1H), 8.26 (s, 3H), 7.97 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.98-4.82 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.30 (bs, 2H), 1.23 (bs, 2H), 0.86 (bs, 1H)。
I-144		MS (ES): *m/z* 453.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.68%，對掌性HPLC：99.34%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.52-8.51 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 8.09-8.05 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.45-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.01-4.83 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.28-1.22 (m, 1H), 0.96-0.87 (m, 1H)。
I-153		MS(ES)：*m/z* 408.24 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.65%，HPLC純度：95.53%，對掌性HPLC純度：97.78%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.35-8.33 (d, *J* =8Hz, 1H) , 8.20 (s, 1H), 7.97-7.96 (t, *J* =4Hz, 2H), 7.78-7.76 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.84-4.68 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.89-2.88 (m, 1H), 1.16-1.07 (m, 1H), 0.69-0.62 (m, 1H)。
I-161		MS(ES)：*m/z* 439.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：99.29%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.26-8.24 (m, 2H), 8.00-7.98 (d, *J*=4.8Hz,1H), 7.80-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.59-7.57(d, *J*=6.8Hz 1H), 6.88 (s, 1H) , 6.44-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.98-4.81 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.28-1.21 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 1H)。

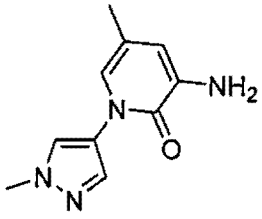
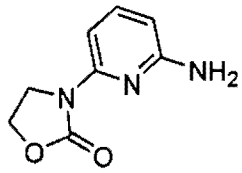
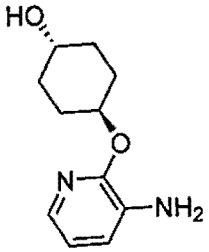
I-164		MS(ES)：*m/z* 484.89 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.69%，HPLC純度：97.35%，對掌性HPLC純度：96.44%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.19 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, *J* =8.8Hz, 2H) 7.86-7.82 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 4.93-4.77 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.24-1.18 (m, 2H)。
I-165		MS(ES)：*m/z* 476.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.57%，^{1}H NMR, 對掌性HPLC：100% (DMSO- d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.29-8.26 (d, *J* =12Hz, 2H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.60-7.59 (d, *J*=6Hz 1H), 6.45-6.41 (t, *J*=14Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.98-4.82 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.37 (s, 1H), 1.27-1.14 (m, 5H), 0.93 (bs, 1H)。
I-166		MS (ES): *m/z* 456.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.65%，對掌性HPLC純度：97.80%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.28-6.27 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.98-4.77 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.37-1.34 (m, 3H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.90-0.83 (m, 1H)。
I-170		MS (ES): *m/z* 412.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.43%，HPLC純度：95.36%，對掌性HPLC純度：96.11%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.74 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95-7.93 (d,

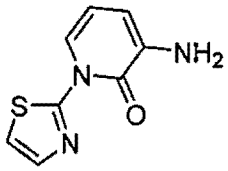
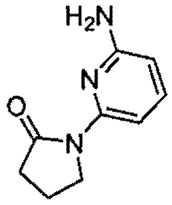
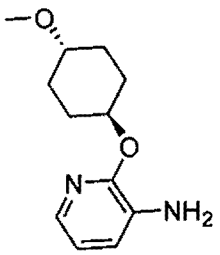
		J=8Hz, 1H), 7.85-7.83 (t, *J*=8Hz, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.26-5.24 (t, *J*=8Hz, 1H), 4.87-4.70 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.90 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.24-1.23 (m, 2H), 0.89-0.86 (m, 1H), 0.78-0.64 (m, 1H)。
I-174		MS (ES): *m/z* 442.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.11%，HPLC純度：95.20%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.67 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.92-7.90 (t, *J*=8Hz, 2H), 7.82-7.80 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.98-6.97 (t, *J*=4Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 4.84-4.67 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.95-2.94 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.00 (bs, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 1H), 0.65-0.63 (m, 1H)。
I-177		MS (ES): *m/z* 375.23 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.36%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.99-6.98 (t, *J*=4Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87-4.69 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 4H), 1.23-1.10 (m, 1H), 0.77-0.68 (m, 1H)。
I-186		MS (ES): *m/z* 442.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.31%，對掌性HPLC純度：99.10%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.76 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.95-4.73 (m, 2H), 3.68-3.66 (t, *J*=8Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.95-

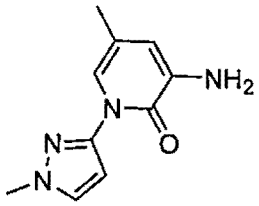
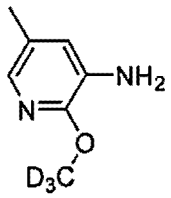
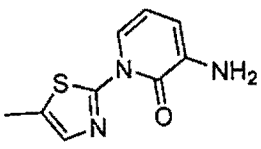
		2.93 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.24 (bs, 1H), 1.18-1.13 (m, 1H), 0.77-0.68 (m, 1H)。
I-189		MS (ES): *m/z* 442.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.30%，HPLC純度：96.30%，對掌性HPLC純度：98.75%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.75 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.87-7.86 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.35-5.34 (t, *J*=4Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.06-4.05 (t, *J*=4Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.95-2.90 (m, 4H), 2.41-2.39 (m, 4H), 1.17-1.12 (m, 1H), 0.72-0.68 (m, 1H)。
I-194		MS (ES): *m/z* 453.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.77%，HPLC純度：97.95%，對掌性HPLC純度：99.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.21 (s, 1H), 8.65-8.64 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.38-8.36 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08-8.06 (t, *J*=8Hz, 2H), 7.92-7.90 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.56-7.54 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.91-4.74 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.23-1.14 (m, 1H), 1.00-0.93 (m, 1H)。
I-198		MS (ES): *m/z* 468.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.11%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.24 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11-8.09 (d, *J*=8Hz, 2H), 7.86-7.78 (m, 3H), 6.38 (s, 1H), 4.91-4.75 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.25-1.17 (m, 2H)。
I-200		MS (ES): *m/z* 432.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.64%，HPLC純度：96.26%，對掌性HPLC純度：99.26%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H),

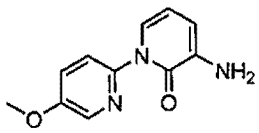
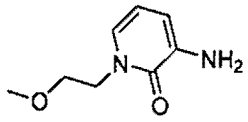
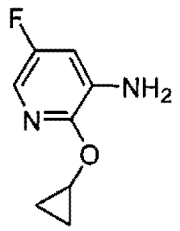
		8.15-8.13 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.29-7.27 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.24-6.22 (d, *J*=8Hz, 2H), 4.81-4.79 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.30-4.27 (d, *J*=12Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.35-1.31 (m, 2H), 0.71-0.69 (m, 2H)。
I-211		MS (ES): *m/z* 418.29 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.43%，HPLC純度：97.98%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.72 (s, 1H), 8.29-8.25 (m, 2H), 8.03-8.02 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.32-5.30 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.85-4.67 (m, 1H), 2.96-2.94 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.92 (m, 1H), 1.37-1.35 (d, *J*=8Hz, 6H), 1.16-1.10 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 1H), 0.75 (bs,1H)。
I-214		MS (ES): *m/z* 414.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.55%，HPLC純度：95.84%，對掌性HPLC純度：97.37%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.29-5.28 (t, *J*=4Hz, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.299-1.293 (d, *J*=2.4Hz, 6H), 1.14-1.06 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 1H)。
I-217		MS (ES): *m/z* 398.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.03%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.70 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.89-4.69 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.23-1.21 (m, 1H), 0.79-0.71 (m, 6H)。

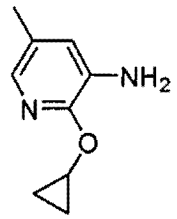
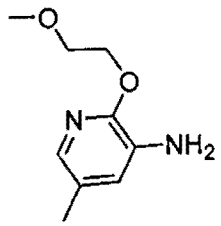
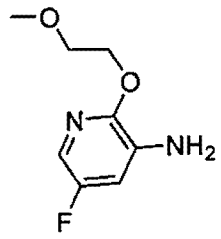
I-220		MS (ES): *m/z* 416.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.84%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.81 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.85-4.69 (m, 1H), 4.51-4.50 (t, *J*=4Hz, 2H), 3.71-3.70 (t, *J*=4Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 1H), 0.72-0.66 (m, 1H)。
I-227		MS (ES): *m/z* 440.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.78%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.62 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.86-4.69 (m, 1H), 2.95-2.93 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.90-2.86 (m, 1H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.89-0.85 (m, 1H), 0.73-0.72 (m, 1H)
I-229		MS (ES): *m/z* 427.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.26%，HPLC純度：98.99%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.90 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.79-7.77 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.69-7.67 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 4.50-4.48 (t, *J*=8Hz, 2H), 4.29-4.27 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.96 (s, 4H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 1H)。
I-230		MS (ES): *m/z* 505.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性

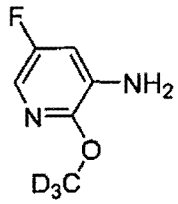
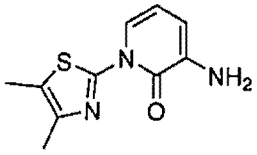
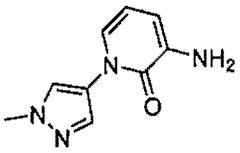
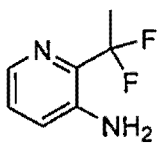
		HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.96-6.94 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.23-6.09 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.83-4.67 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.87-2.86 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.95 (bs, 2H), 1.73-1.72 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 1H), 0.66-0.59 (m, 1H)
I-235		MS (ES): *m/z* 452.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.51%，HPLC純度：99.68%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08-8.07 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.96-7.94 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86-7.85 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.22-1.16 (m, 1H), 0.94-0.85 (m, 1H)
I-236		MS (ES): *m/z* 427.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.26%，HPLC純度：98.99%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.90 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.79-7.77 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.69-7.67 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 4.50-4.48 (t, *J*=8Hz, 2H), 4.29-4.27 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.96 (s, 4H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 1H)
I-239		MS (ES): *m/z* 456.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.02%，HPLC純度：95.00%，對掌性HPLC純度：99.36%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d,

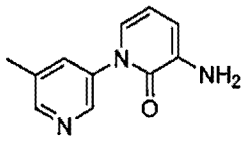
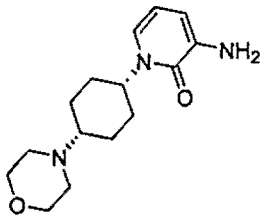
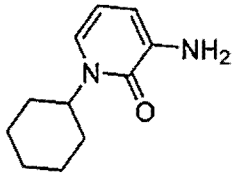
		J=4Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.85-4.68 (m, 1H), 4.60-4.59 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 1H), 0.72-0.68 (m, 1H)
I-243		MS (ES): *m/z* 441.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.53%，HPLC純度：98.41%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.30 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.31-8.29 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.73-7.72 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.63-6.61 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 3.01 (bs 1H), 2.92 (s, 3H), 1.27-1.21 (m, 1H), 0.97-0.78 (m, 1H)。
I-244		MS (ES): *m/z* 425.29 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.98%，HPLC純度：99.47%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.91 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.76-7.74 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.28-7.26 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.91-4.75 (m, 1H), 4.12-4.11 (t, *J*=4Hz, 2H), 2.97-2.96 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.61-2.59 (t, *J*=8Hz, 2H), 2.08-2.07 (t, *J*=4Hz, 2H), 1.26-1.17 (m, 1H), 0.99-0.85 (m, 1H)
I-249		MS (ES): *m/z* 470.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.93%，HPLC純度：97.67%，對掌性HPLC純度：97.67%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.64 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.89-7.88 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.82-

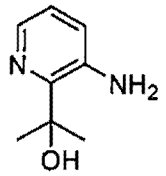
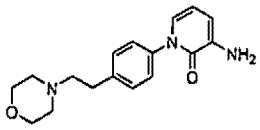
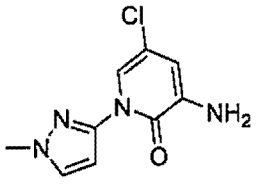
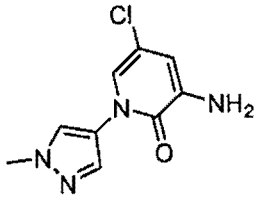
		7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.09-5.07 (t, *J*=4Hz, 1H), 4.84-4.67 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.89-2.85 (m, 1H), 1.99-1.97 (m, 4H), 1.54-1.51 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.17-1.67 (m, 1H), 0.69-0.68 (m, 1H)
I-250		MS (ES): *m/z* 452.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.86%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.838-7.833 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.76-6.75 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.95-4.75 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.88-2.87 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 1H), 0.95-0.87 (m, 1H)
I-259		MS (ES): *m/z* 389.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.93%，HPLC純度：97.80%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.15-1.06 (m, 1H), 0.64-0.58 (m, 1H)。
I-262		MS (ES): *m/z* 455.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.42%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.26 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.60-6.58 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.93-2.91 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.26-1.21 (m, 1H), 0.92-0.86 (m,

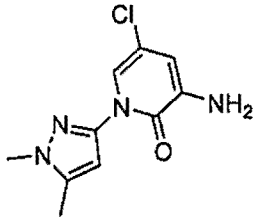
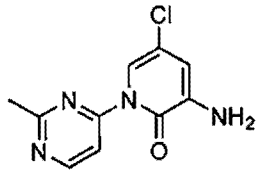
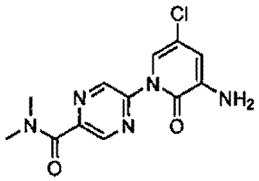
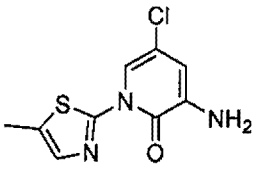
		1H)。
I-265		MS (ES): *m/z* 465.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.46%，HPLC純度：97.69%，對掌性HPLC：97.69%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.32-8.32 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 8.26-8.23 (m, *J*=3.6Hz, 2H), 7.96-7.95 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.85-7.83 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.77-7.75 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.40-6.36 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.99-4.83 (m, 1H), 3.98 (m, 3H), 2.92-2.91(d, J=4.8Hz, 3H), 1.28-1.22 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 1H)。
I-268		MS(ES)：*m/z* 416.43$[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.86%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J* =7.2Hz, 1H) , 7.92-7.91 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.4Hz,1H), 7.32-7.30 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.24-6.21 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 4.98-4.78 (m, 1H), 4.18-4.16 (t, 2H), 3.65-3.63 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.99-2.98 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 1.33-1.18 (m, 2H)。
I-275		**[0001]** MS (ES): *m/z* 416.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.89%，HPLC純度：98.01%，對掌性HPLC純度：96.18%，^{1}H NMR ($CDCL_3$-d_6, 400MHZ): 8.43 (s, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78-7.77 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.34-6.33 (d, *J*=4Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.88-4.71 (m, 1H), 4.38-4.37 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.15-3.13 (d, *J*=8Hz, 3H), 3.11-3.09 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.15-1.09 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 4H)。

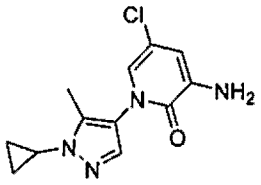
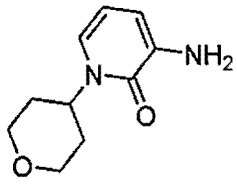
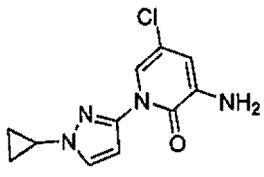
I-279		MS (ES): *m/z* 412.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.95%，HPLC純度：96.96%，對掌性HPLC純度：99.16%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.87-7.86 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.84-4.64 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.15-1.06 (m, 1H), 0.78-0.71 (m, 4H), 0.66-0.64 (m, 1H)。
I-280		MS (ES): *m/z* 430.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.01%，對掌性HPLC純度：96.99%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.80-4.63 (m, 1H), 4.43-4.42 (d, *J*=4Hz, 2H), 3.67-3.66 (t, *J*=4Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.11-1.06 (m, 1H), 0.60-0.54 (m, 1H)。
I-285		MS (ES): *m/z* 434.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.96%，HPLC純度：98.74%，對掌性HPLC純度：99.35%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03-8.02 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.818-7.811 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 7.79-7.78 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.83-4.65 (m, 1H), 4.50-4.49 (t, *J*=4Hz, 2H), 3.73-3.72 (t, *J*=4Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.94-2.92 (d, *J*=8Hz, 4H), 1.17-1.07 (m, 1H), 0.81-0.74 (m, 1H)

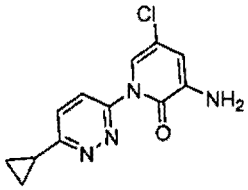
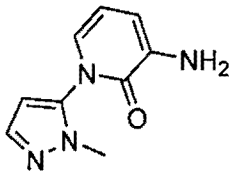
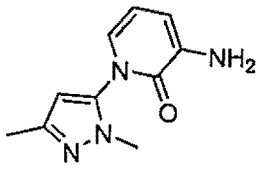
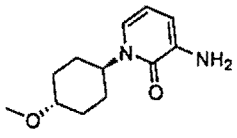
I-289		MS (ES): *m/z* 393.17 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.97%，HPLC純度：99.12%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.32-8.30 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.79-7.78 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.85-4.69 (m, 1H), 2.93-2.91 (d, *J*=8Hz, 4H), 1.18-1.09 (m, 1H), 0.83-0.77 (m, 1H)。
I-292		MS (ES): *m/z* 469.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.68%，HPLC純度：99.35%，對掌性HPLC純度：97.17%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.24 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-8.00 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.79-7.78 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.58-6.57 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.26-1.21 (m, 1H), 0.92-0.86 (m, 1H)。
I-296		MS (ES): *m/z* 438.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.70%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18-8.17 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.36-6.35 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.99-4.80 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 1H)。
I-300		MS (ES): *m/z* 406.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.74%，HPLC純度：99.40%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.49-8.48 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98-

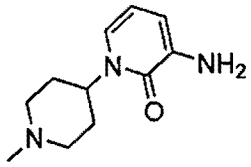
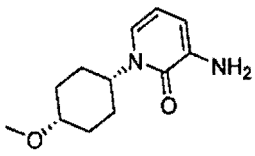
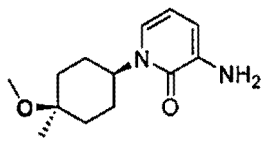
		7.97 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.68-7.67 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.75-4.57 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.03-1.01 (m, 1H), 0.42-0.35 (m, 1H)
I-302		MS (ES): *m/z* 449.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.13%，HPLC純度：98.93%，對掌性HPLC：99.49%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=4.4Hz, 2H), 8.25 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.39-7.38 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.24 (m, 2H)。
I-304		MS (ES): *m/z* 525.60 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.29-7.28 (d, *J*=6.4Hz,1H), 6.34-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.89-4.79 (m, 2H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 4H), 2.34 (s, 4H), 2.15-2.09 (m, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.93-1.90 (d, *J*=11.6Hz, 2H), 1.52 (s, 4H)。
I-305		MS (ES): *m/z* 440.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.21%，HPLC純度：96.97%，對掌性HPLC純度：98.97%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.81-7.79 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.43-7.41 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.29-6.27 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.97-4.76 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.71-1.63 (m, 3H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.27-1.18 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 1H)。

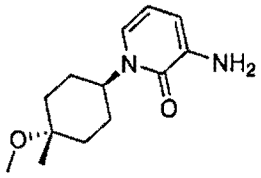
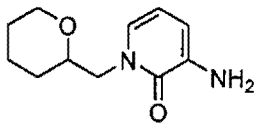
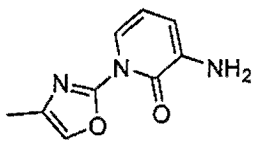
I-307		MS (ES): *m/z* 400.43 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.54%，HPLC純度：98.45%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.79 (s, 1H), 8.37-8.35 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.25-8.24 (d, *J*=3.6Hz, 2H), 8.033 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.88-4.72 (m, 1H), 2.96-2.95 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.89 (s, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 1H)。
I-308		MS (ES): *m/z* 547.58 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.97%，HPLC純度：97.35%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.26-8.23 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.42 (s, 3H), 7.33-7.31 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.00-4.83 (m, 1H), 4.15-4.13 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.18-3.17 (d, *J*=4Hz, 3H), 3.01 (bs, 2H), 2.90 (m, 3H), 1.24 (bs, 4H), 0.94-0.86 (m, 2H)。
I-309		MS (ES): *m/z* 472.88 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.17(s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.05-8.04 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.92-4.76 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 4H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.02-0.96 (m, 1H)。
I-312		MS (ES): *m/z* 471.88 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.70%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.15 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.06-8.05 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=3.2Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.92-4.92 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.87 (s, 1H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.17-0.96 (bs, 1H)。

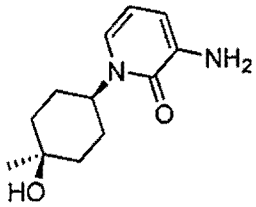
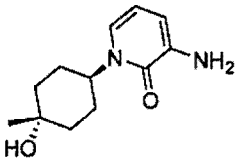
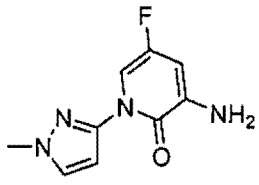
I-315		MS (ES): *m/z* 486.26 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.66%，HPLC純度：98.40%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.14(s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=3.6Hz, 2H), 8.05-8.04 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.79-7.78 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 7.75-7.74 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91-2.87 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.22-1.14 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 1H)。
I-317		MS (ES): *m/z* 484.3 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.84%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.23 (s, 1H), 8.90-8.92 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.35-8.34 (d, J=2.4Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 7.81-7.80 (d, *J* =3.2Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.93-4.74 (m, 1H), 2.92 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 1H)。
I-319		MS (ES): *m/z* 541.48 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.22 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.81 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.92-4.75 (m, 1H), 3.08-3.04 (d, 6H), 2.91 (s, 4H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.02-0.96 (m, 1H)。
I-323		MS (ES): *m/z* 489.93 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.65%，HPLC純度：97.42%，^1H NMR，對掌性HPLC：100%，(CDCl3, 400MHZ): 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.88-4.72 (m, 1H), 3.27(s, 3H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.39-1.29 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 1H)。

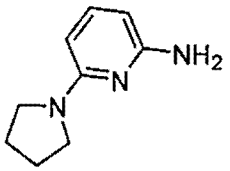
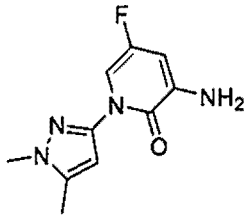
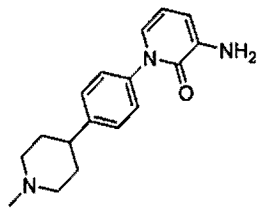
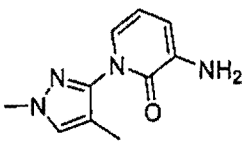
I-326		MS (ES): *m/z* 512.28 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.19%，HPLC純度：97.66%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.31-8.31 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.05-8.04 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49-7.48 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.92-4.76 (m, 1H), 3.61-3.61 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 1.24-1.18 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 4H)。
I-330		MS (ES): *m/z* 442.16 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.56%，HPLC純度：97.37%，對掌性HPLC純度：95.84%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.30-6.029 (t, *J*=4Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.06-4.08 (m, 2H), 4.00-3.99 (d, *J*=4Hz, 2H), 3.54-3.51 (t, *J*=12Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 1H), 0.90-0.83 (m, 1H)。
I-332		MS (ES): *m/z* 498.16 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.39%，HPLC純度：96.04%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.18 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.05-8.04 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.95-7.95 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 6.76-6.76 (d, *J*=2Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.91-4.74 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.87 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 3H)。

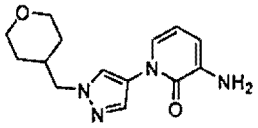
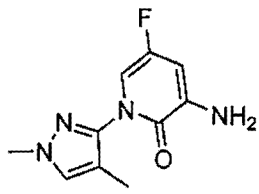
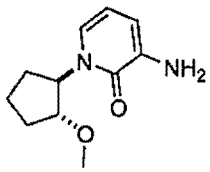
I-334		MS (ES): *m/z* 510.16 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.52%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.17 (s, 1H), 8.385-8.380 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 4.92-4.75 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 5H), 1.0-0.96 (m, 1H)。
I-335		MS (ES): *m/z* 438.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.79%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.30-8.29 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00-7.99 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.55-7.55 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.28-7.26 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.49-6.49 (d, *J*=2Hz, 1H), 6.41-6.39 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.01-4.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.97-0.86 (m, 1H)。
I-341		MS (ES): *m/z* 452.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.42%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.01 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 6.39-6.35 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28-6.26 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.99-4.83 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.26-1.18 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H)。
I-344		MS (ES): *m/z* 470.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.44%，對掌性HPLC：98.56%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12-

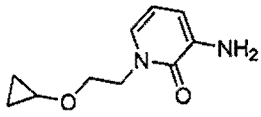
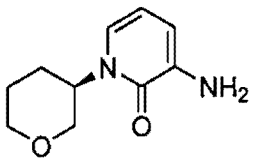
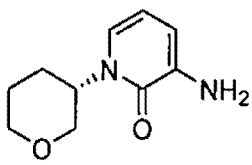
		8.10 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.29-6.22 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 3H), 1.34-1.23 (m, 3H), 1.83 (m, 3H), 0.89-0.81 (m, 1H)
I-349		MS(ES) : *m/z* 455.2 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.68%，對掌性HPLC：96.85%，^{1}H NMR (DMSO- d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J* =7.2Hz, 1H) , 7.93-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4.4Hz,1H), 7.43-7.42 (d, *J*=6.8Hz, 1H) , 6.29-6.22 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 2H), 2.91-2.90 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 1H), 0.89-0.83 (m, 1H)。
I-357		MS (ES): *m/z* 470.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.51%，HPLC純度：99.33%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.29-6.22 (m, 2H), 4.96 (bs, 1H), 4.82 (bs, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.06-2.03 (d, *J*=12.4Hz, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.61-1.58 (d, *J*=9.6Hz, 4H), 1.23 (bs, 4H), 0.90-0.841 (m, 1H)。
I-360		MS (ES): *m/z* 484.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.03%，對掌性HPLC純度：99.01%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13-8.11(d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.34-7.33 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.31-6.27 (t,

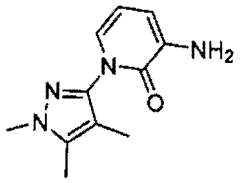
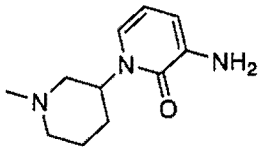
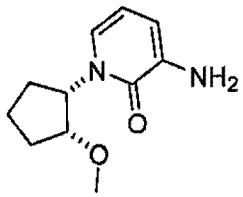
		J=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.94-1.82 (m, 4H), 1.59-1.47 (m, 4H), 1.33-1.24 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.90-0.84 (m, 2H)。
I-362		MS (ES): *m/z* 484.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.90%，HPLC純度：97.81%，對掌性HPLC純度：97.27%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.80 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.52-7.51 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.29-6.23 (m, 2H), 4.97-4.96 (m, 1H), 4.81-4.72 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.00-2.98 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.93-1.74 (m, 6H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 4H), 0.92-0.83 (m, 1H)
I-365		MS (ES): *m/z* 456.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.38%，對掌性HPLC純度：49.82%+50.17%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.28-7.27 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.23-6.19 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.14-4.11 (d, *J*=13.2Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.67-3.64 (d, *J*=10Hz, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.98 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 1.80 (bs, 1H), 1.62-1.59 (d, *J*=12.4Hz, 1H), 1.46 (bs, 2H), 1.28-1.21 |(m, 2H), 0.90-0.84 (m, 1H)
I-369		MS (ES): *m/z* 439.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.79%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.26-8.23 (d,

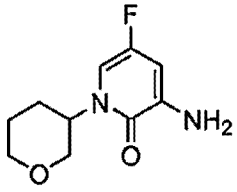
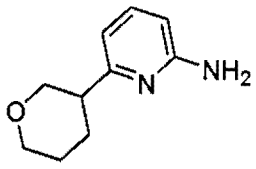
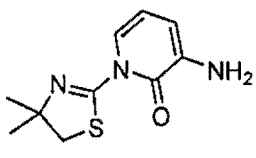
		J=9.6Hz, 1H), 8.03-7.99 (t, *J*=9.6Hz, 2H), 7.79-7.78 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.44-7.42 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.40-6.36 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.81 (bs, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.27-1.80 (m, 1H), 0.92 (bs, 1H)。
I-370		MS (ES): *m/z* 470.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.01%，對掌性HPLC純度：99.82%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.39-7.38 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.32-6.30 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.01-2.99 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.05-1.19 (m, 2H), 1.70-1.67 (d, *J*=12.8Hz, 2H), 1.56-1.50 (m, 4H), 1.28-1.17 (m, 4H), 0.86 (bs, 1H)。
I-372		MS (ES): *m/z* 470.30 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.54%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.28-6.23 (m, 2H), 4.81-4.73 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 6H), 1.27 (s, 3H), 0.90-0.84 (m, 2H)。
I-379		MS (ES): *m/z* 456.43 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.14%，HPLC純度：98.47%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.22 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 8.06-8.05 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 6.82-6.81 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.37 (s,

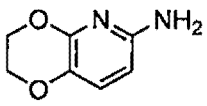
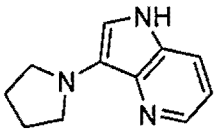
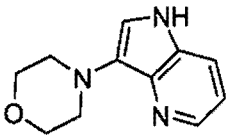
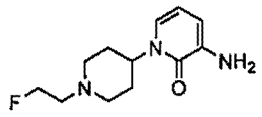
		1H), 4.90-4.73 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.23-1.15 (m, 1H), 1.00-0.93 (m, 1H)。
I-383		MS (ES): *m/z* 411.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.70%，HPLC純度：95.76%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.45-7.41 (t, *J*=8Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.05-6.03 (d, *J*=8Hz 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 3.16 (s, 3H) 2.83-2.82 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 1.95 (s, 4H), 0.77-0.76 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 0.58 (bs, 2H)
I-385		MS (ES): *m/z* 470.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.14%，HPLC純度：98.06%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.21 (s,, 1H), 8.32-8.31 (d, *J*=3.2Hz, 2H), 8.07-8.06 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.90-4.74 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 4H) 2.33 (s, 3H), 1.21-1.16 (m, 1H)。
I-389		MS(ES): *m/z* 531.55 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.45%，HPLC純度：95.30%，對掌性HPLC純度：98.47%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.25-8.22 (m, 2H), 7.96-95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 6H), 6.35-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.10 (bs, 1H), 3.01 (bs, 1H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.45-2.43 (d, *J*=9.6Hz, 4H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.47-1.22 (m, 2H), 0.87-0.84 (m, 2H)。
I-405		MS (ES): *m/z* 452.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.72%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.94 (s, 1H), 8.26-8.24 (d,

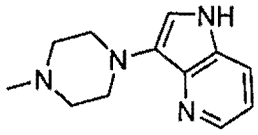
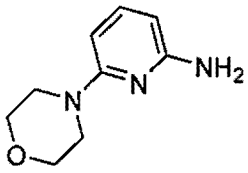
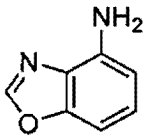
		J=8Hz, 2H), 7.96-7.82 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.24-7.22 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.33-6.28 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.84(s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.30-1.18 (m, 3H), 0.87 (bs, 1H)
I-407		MS (ES): *m/z* 522.62 $[M+H]^+$。 LCMS純度：100%，HPLC純度：99.28%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.18-8.16 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.82-7.81 (d, *J* =4.0Hz, 1H), 7.55-7.53 (d, *J* =8.0Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.97-4.82 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 4.0-4.06 (d, *J*=8Hz, 2H) , 3.85-3.83 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 3.29-3.23 (t, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.08 (bs, 1H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 3H), 0.92-0.85 (m, 1H)
I-416		MS (ES): *m/z* 470.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.36%，HPLC純度：98.80%，對掌性HPLC純度：99.36%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83-8.82 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.98-7.97 (d, =4Hz, 1H), 7.81-7.78 (t, *J*=10Hz,1H), 7.65 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.97(s, 1H), 4.96-4.80 (m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.04-3.03 (d, *J*=4.8Hz ,4H), 1.97 (s, 3H), 0.88 (s, 2H)。
I-442		MS(ES): *m/z* 456.22 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.63%，對掌性HPLC純度：50.15%，49.85%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.40-7.38 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.31-6.27 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.01-4.97 (d, *J*=6Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.07-4.05 (d,

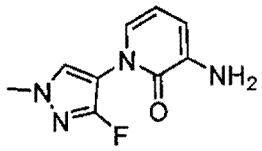
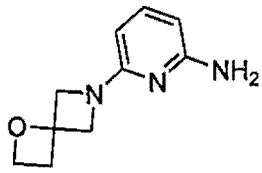
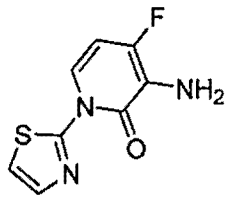
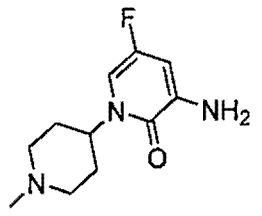
		J=6Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=9.2Hz, 3H), 1.85-1.1.56 (m, 4H), 2.24-1.20 (m, 2H), 0.90-0.84 (m, 2H)
I-454		MS (ES): *m/z* 442.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.94%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.30-7.28 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.25-6.21 (m, 2H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.16-4.14 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 3.75-3.73 (t, *J*=4.8Hz, 2H), 2.98-2.89 (m, 4H), 1.24-1.22 (m, 2H), 0.77 (bs, 1H), 0.39 (bs, 4H)。
I-474		MS (ES): *m/z* 442.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.62%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.51-7.48 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.31-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.99-4.79 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.60-3.54 (t, *J*= 10.0 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.33-3.29 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*= 4.8 Hz, 3H), 2.18-1.89 (m, 2H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 1H)
I-475		MS (ES): *m/z* 442.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.68%，HPLC純度：98.54%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.31-6.27 (t,

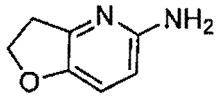
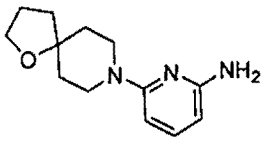
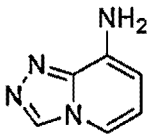
		J=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.98-4.80 (m, 2H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.60-3.54 (t, *J*= 10.0 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.33-3.29 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*= 4.8 Hz, 3H), 2.18-1.89 (m, 2H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 1H), 0.92-0.82 (m, 1H)。
I-505		MS (ES): *m/z* 466.49 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：99.54%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.93 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.99-4.83 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 0.94-0.88 (m, 1H)
I-506		MS (ES): *m/z* 455.3 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.25%，HPLC純度：98.72%，對掌性HPLC純度：50.07%，48.97%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz,1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.55-7.54 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 4.96 (bs, 1H), 2.98 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 2H), 2.79 (bs, 1H), 2.68 (bs, 3H), 2.32 (s, 4H), 1.79-1.72 (m, 3H), 1.28-1.29 (m, 3H), 0.90-0.84 (m, 2H)。
I-507		MS(ES): *m/z* 456.5 $[M+H]^+$。LCMS純度：98.39%，HPLC純度：98.44%，對掌性HPLC純度：50.24%，49.75%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.25-6.22 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 3.89 (s, 1H) 3.02 (s, 3H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H),

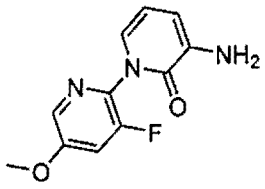
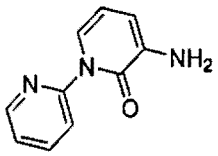
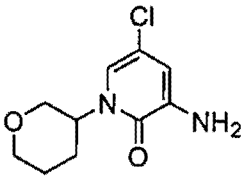
		3.00-2.91 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.65-1.63 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 1.26-1.20 (m, 2H), 0.81-0.78 (m, 2H)。
I-521		MS (ES): *m/z* 460.35[M+H]$^+$，LCMS純度：99.07%，HPLC純度：98.51%，對掌性HPLC：49.63%，48.07%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25-8.24 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.73-7.72 (d, *J*=4Hz,1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.72 (bs,1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.61-3.56 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.47-3.43 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.95 (bs, 1H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 2H)。
I-522		MS(ES): *m/z* 426.47 [M+H]$^+$ LCMS純度：95.29%，HPLC純度：98.80%，對掌性HPLC純度：48.18%，48.5%， NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.88 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09-8.08 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.69-7.65 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 4.03-4.00 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.56-3.50 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.89 (bs, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.70-1.69 (m, 2H), 1.29-1.28 (m, 3H)。
I-526		MS (ES): *m/z* 471.46 [M+H]$^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：97.89%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.30 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.99-7.97(d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.76-7.75 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 6.42-6.39 (t, *J*=7.2Hz, 1H),

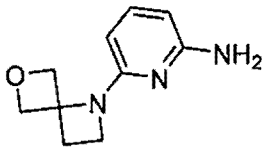
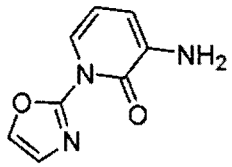
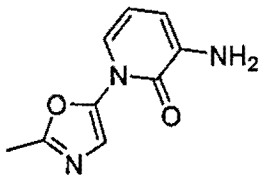
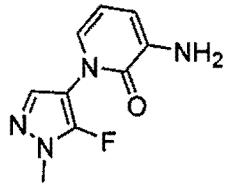
		6.26 (s, 1H), 4.96 (bs, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz ,3H), 1.37 (s, 6H), 1.26-1.17 (m, 2H)。
I-532		MS (ES): *m/z* 399.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.80 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.93-4.77 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.93-2.89 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.24-1.17 (m, 1H), 0.94-0.87 (m, 1H)。
I-553		MS (ES): *m/z* 435.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.94%，對掌性HPLC：99.14%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.78-8.76 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.47-8.46 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.44-8.42(m, 2H), 7.89-7.88 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.99-4.81 (m, 1H), 3.50 (bs, 4H), 3.12-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.96 (bs, 5H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.11-1.07 (t, *J*=7.2Hz, 1H)。
I-555		MS (ES): *m/z* 451.30 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.81%，對掌性HPLC：98.96%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80-8.78 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=4.8Hz ,1H), 8.45-8.44 (m, 2H), 7.89-7.87 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.30-7.27 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.86 (bs, 4H), 3.40 (bs, 4H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 3.04-3.01 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 2H)。
I-570		MS (ES): *m/z* 487.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.75%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H),

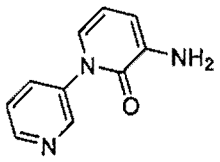
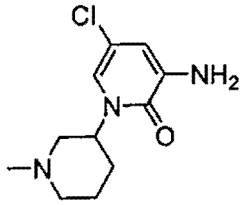
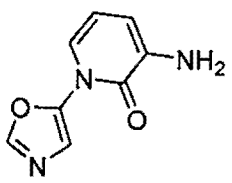
		8.24 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.30-6.26 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.64-4.62 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.52-4.50 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 3.08-3.05 (d, *J*=11.2Hz, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.74-2.72 (t, *J*=4.8Hz, 2H), 2.26-2.20 (t, *J*=11.6Hz, 2H), 1.96-1.95 (d, *J*=2.8Hz, 2H), 1.79 (bs, 2H), 1.29-1.21 (m, 2H), 0.93-0.86 (bs, 1H)。
I-575		MS (ES): *m/z* 464.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.11%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.82-8.80 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.55-8.52 (m, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.31-7.28 (dd, *J*=4.8Hz, 8.4Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.99-4.83 (m, 1H), 3.37 (s, 4H), 3.14-3.13 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.35-1.19 (m, 2H)。
I-590		MS (ES): *m/z* 427.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.01%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.93 (s, 1H), 8.32 (bs, 2H), 7.56 (bs, 1H), 6.81 (bs, 1H), 6.50 (bs, 2H), 4.90-4.74 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.49 (m ,4H), 2.94 (bs, 4H), 1.22-1.20 (m, 3H)。
I-592		MS (ES): *m/z* 382.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.72%，HPLC純度：98.39%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.74 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98-7.90 (m, 3H), 7.49-7.42 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.42-7.38 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.87-4.70 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 4H), 0.70-0.64 (m, 2H)。

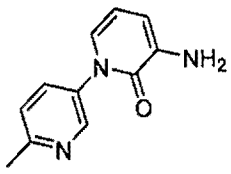
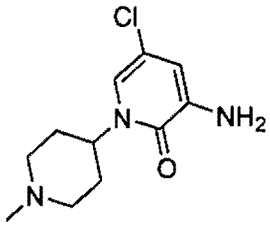
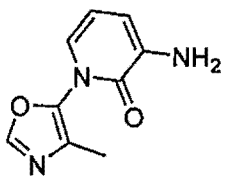
I-607		MS (ES): *m/z* 456.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.28%，對掌性HPLC純度：99%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00(s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.34-7.33 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.36-6.32 (t, *J*=14.4Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.99-4.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.02-2.91 (m, 4H), 2.29-2.14 (m, 2H)
I-619		MS(ES): *m/z* 439.5 $[M+H]^+$ LCMS純度：95.62%，HPLC純度：95.93%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04-8.023 (m, 2H), 7.49-7.45 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.91-6.89 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.04-6.02 (d, *J*=8Hz, 1H), 4.48-4.45 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.25-4.22 (d, *J*=9.6Hz, 2H), 4.07-4.05 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 3.02-2.82 (m, 5H), 1.25-1.19 (m, 2H)。
I-624		MS (ES): *m/z* 459.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.60%，對掌性HPLC純度：98.96%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.88-8.83 (t, *J*= 7.2Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.70-7.69 (m, 1H), 6.87-6.82 (t, *J*= 7.6Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.67-4.51(bs, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.79-2.75 (m, 1H), 1.00-0.92 (m, 1H), 0.48-0.41 (m, 1H)。
I-626		MS (ES): *m/z* 473.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.37%，HPLC純度：98.43%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.07 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.75-7.74 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 2.92 (s, 5H), 2.23 (s,

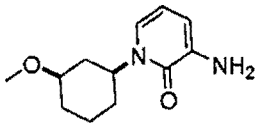
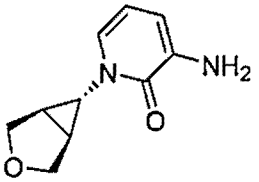
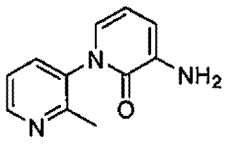
		3H), 2.09.2.06 (d, *J*=11.6Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.14-1.10 (t, *J*=12.4Hz, 1H), 0.97 (bs, 1H)。
I-632		MS (ES): *m/z* 384.26 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.83 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (bs, 2H), 7.58-7.56 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.15-7.13 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 6.03 (bs, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.66-4.62 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 3.28-3.24 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 3.19-3.17 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 4H), 1.27-1.17 (m, 1H)
I-656		MS(ES): *m/z* 481.64 $[M+H]^+$。 LCMS純度：97.82%，HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=3.6Hz, 2H), 7.49-7.45 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.86-6.84 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.47-6.45 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.73-1.69 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 1.61-1.59 (m, 3H), 1.23-1.07 (m, 2H)。
I-660		MS (ES): *m/z* 382.34 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.83 (s, 1H), 8.66-8.64 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.07-8.06 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.14-7.11 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.95-4.94 (m, 1H), 4.78 (bs, 1H), 2.95-2.94 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.23-1.16 (m, 1H), 0.84 (bs, 1H)

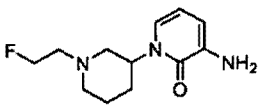
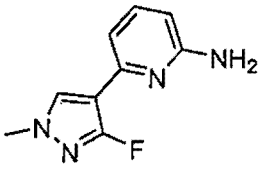
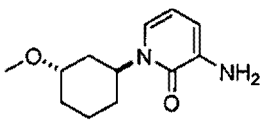
I-673		MS (ES): *m/z* 483.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.45%，HPLC純度：97.20%，對掌性HPLC：97.12% ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.99 (s, 1H), 8.27-8.22 (m, 3H), 7.98-7.96 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.37-7.35 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.41-6.37 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.98-4.80 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.17-3.16 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.29-1.23 (m, 1H)。
I-681		MS (ES): *m/z* 435.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.99%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.66-8.65 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08-8.04 (t, *J*=6.8Hz 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 6.43-6.39 (t, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.00-4.83 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 1.28-1.20 (m, 2H), 0.97-0.88 (m, 2H)
I-693		MS (ES): *m/z* 476.36 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.03%，對掌性HPLC：(50.14%，49.85%)，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22-8.22 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.69-7.68 (d, *J*=2Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.89-4.82 (m, 2H), 4.74 (bs, 1H), 3.82 (bs, 2H), 3.66-3.62 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.50-3.45 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.17-3.16 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.86 (bs, 1H), 1.75 (bs, 2H), 1.23-1.16 (m, 2H)。

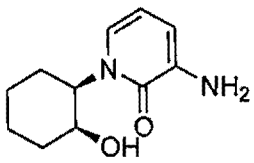
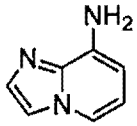
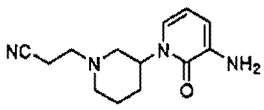
I-709		MS (ES): *m/z* 439.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.07%，HPLC純度：93.57%，對掌性HPLC：99.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=4Hz, 2H), 7.55-7.51 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.94-6.92 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.70 (bs, 1H), 6.34-6.32 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 5.27-5.25 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 4.92 (bs, 1H), 4.76 (bs, 1H), 4.66-4.64 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 3.87-3.83 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.94-2.94 (d, *J*=3.2Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.25-1.20 (m, 1H)。
I-716		MS (ES): *m/z* 425.33 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.67%，HPLC純度：96.60%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.42-6.38 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.98 (bs, 1H), 5.24 (bs, 1H), 2.98 (bs, 1H), 2.90 (s, 3H), 0.92-0.86 (m, 2H)
I-718		MS (ES): *m/z* 439.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.39%，HPLC純度：98.59%，對掌性HPLC：99.31%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.08 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.01-8.00 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.53-7.51 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.45-6.41 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.87 (bs, 2H)
I-719		MS (ES): *m/z* 456.4 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.48%，對掌性HPLC純度：96.10%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.98 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H),

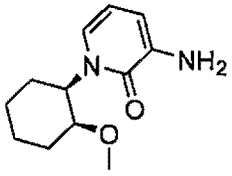
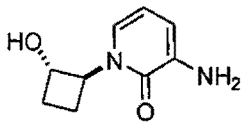
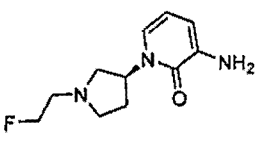
		7.97-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.75-7.74 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.34-7.32 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.36-6.33 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.99-4.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 1H)。
I-748		MS(ES): *m/z* 435.51 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：98.54%，對掌性HPLC：99.81%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.68-8.67 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.02-8.00 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.42-7.41 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.99-4.81 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.96-0.88 (m, 1H)。
I-759		MS (ES): 491.5 $[M+H]^+$ LCMS純度：97.01%，HPLC純度：96.33%，對掌性HPLC：46.36% 47.39%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.02-8.01 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.77-7.75 (d, *J*=5.6Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.72 (bs, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.22 (bs, 3H), 2.08 (s, 2H), 1.77 (bs, 4H), 1.62 (bs, 2H), 1.23-1.16 (m, 1H)
I-762		MS (ES): *m/z* 425.25 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.55%，HPLC純度：98.61%，對掌性HPLC：99.21%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24-8.22 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.79-7.78 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.57 (bs,

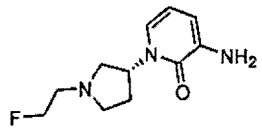
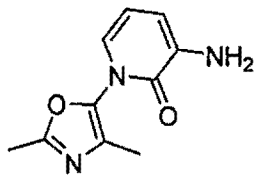
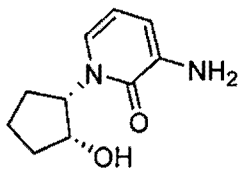
		2H), 6.46-6.43 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.81 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.27-1.18 (m, 2H)。
I-766		MS (ES): *m/z* 449.44 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.03%，HPLC純度：98.80%，對掌性HPLC：99.66%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.58-8.57 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.88-7.87 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.46-7.44 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.39-7.37 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.39-6.35 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.98 (bs, 1H), 4.82 (bs, 1H), 2.99 (bs, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.564.98 (s, 3H), 1.29-1.22 (m, 1H)。
I-789		MS(ES): *m/z* 489.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.80%，HPLC純度：99.48%，對掌性HPLC純度：97.96%，49.55%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.02 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.03-8.02 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60-60 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.86 (bs, 1H), 2.22 (d, 3H), 2.09-1.99 (m, 3H), 1.76-1.73 (d, *J*=10Hz, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.20-1.17 (m, 1H), 1.00 (bs, 1H), 0.94 (bs, 1H), 0.86 (s, 1H)。
I-790		MS (ES): *m/z* 439.39$[M+H]^+$，LCMS純度：96.88%，HPLC純度：95.89%，對掌性HPLC：94.97%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27-8.25 (d, *J*=6.4Hz, 2H), 8.01-8.00 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.36-7.35 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.41-6.37 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.99 (bs, 1H),

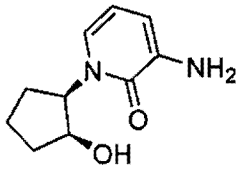
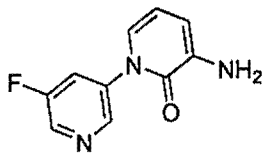
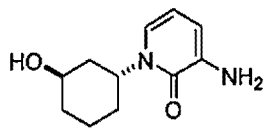
		4.82 (bs, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.27-1.22 (m, 1H)。
I-795		MS (ES): *m/z* 470.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.67%，對掌性HPLC：56.99%，40.12%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.48-7.46 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.31-6.27 (t, , *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.83-4.82 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.19-2.16 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 2.07-2.08 (m, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.64-1.58 (t, *J*=12Hz, 2H), 1.21 (bs, 4H), 0.91-0.84 (m, 2H)。
I-811		MS (ES): *m/z* 440.29 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：95.44%，對掌性HPLC純度：98.94，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.92 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12-8.11 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.29-7.27 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.97-4.81 (m, 1H), 4.01-3.99 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 3.75-3.73 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.0Hz , 3H), 2.28 (s, 2H), 1.26-1.17 (m, 1H), 0.90 (bs, 1H)
I-813		MS (ES): *m/z* 449.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.81%，對掌性HPLC：99.17%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.96 (s, 1H), 8.48-8.47 (d, *J*=4 Hz, 1H), 8.31-8.29 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.85-7.84 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.31-7.29 (d,

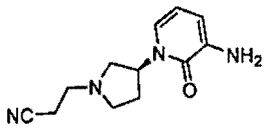
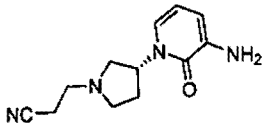
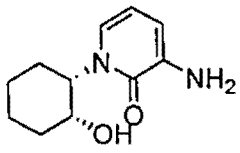
		J=6.4Hz, 1H), 6.41-6.38 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.00 (bs, 1H), 4.83 (bs, 1H), 3.02 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.31-1.21 (m, 1H)。
I-849		MS (ES): 487.52 $[M+H]^+$ LCMS純度：97.62%，HPLC純度：98.67%，對掌性HPLC：52.66% 46.18%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.56-7.55 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.29-6.28 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.81 (bs, 1H), 4.63-4.61 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.51-4.50 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.86 (bs, 3H), 2.74-2.72 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.67-2.65 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 2.38 (bs, 1H), 2.21-2.16 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 1.80 (bs, 2H), 1.77 (bs, 1H), 1.65 (bs, 1H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.84 (bs, 1H)。
I-860		MS (ES): *m/z* 440.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.46%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 9.94 (bs, 1H), 8.29 (bs, 2H), 8.22 (bs, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.79-7.75 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 7.43 (bs, 1H), 7.21-7.19 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.75 (bs, 1H), 4.93 (bs, 1H), 4.77 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.24 (bs, 2H), 1.07 (bs, 1H)。
I-882		MS (ES): *m/z* 470.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.13%，HPLC純度：98.51%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 8.87 (s, 1H), 8.24 -s, 1H), 8.12-8.11 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.30-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.12

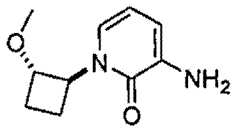
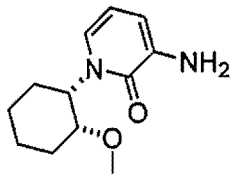
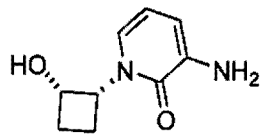
		(bs, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 3.71 (bs, 1H), 3.26 (bs, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.92-2.91(d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06 (s, 1H), 1.35 (bs, 2H), 1.24-1.17 (m, 4H), 0.93-0.80 (m, 2H)。
I-889		MS (ES): *m/z* 456.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.75%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.39-7.37 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.26-6.23 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.92-4.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 4.80 (bs, 2H), 3.95 (bs, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.97 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.10 (s, 1H), 1.87-1.85 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 1.80-1.77 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 1.62 (bs, 2H), 1.29-1.20 (m, 1H), 0.91 (bs, 1H)。
I-892		MS (ES): *m/z* 381.47 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.11%，對掌性HPLC：99.26%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.54 (s, 1H), 8.27-8.25 (d, *J*=6Hz, 2H), 8.01 (bs, 2H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.90-7.88 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.86-6.83 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.81 (bs, 1H), 2.95-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.27-1.19 (m, 2H)。
I-912		MS(ES): *m/z* 494.82 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.25%，HPLC純度：97.39%，對掌性HPLC純度：46.80%:50.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.70-8.69 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.22-8.18 (m, 2H), 7.94-7.83 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.90-5.89 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.86-4.70 (m, 1H), 3.07 (s,

		1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.0Hz, 3H) 2.89 (s, 1H), 2.75-2.72 (s, 1H), 2.69-2.63 (m, 4H), 2.24-2.23 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.51-1.46 (m, 2H) 1.18-1.12 (m, 1H) 0.72-0.66 (m, 1H)。
I-915		MS (ES): *m/z* 470.55 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.32%，HPLC純度：97.77%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.14 (d, *J*=6.8Hz,1H), 7.94-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.27-6.22 (m, 2H), 4.98-4.79 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz 3H), 2.10 (s, 2H), 1.85 (bs, 2H),1.58-1.55 (m, 2H), 1.24-1.21 (t, *J*=10.8Hz, 2H), 0.92-0.84 (m, 2H)。
I-916		MS (ES): *m/z* 428.76 $[M+H]^+$，LCMS純度：97%，HPLC純度：96%，對掌性HPLC：48%，52%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.82-7.81(bs, 1H), 7.49- 7.47 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.33-6.31 (t , *J*=6.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.63-5.62 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.97-4.82 (m, 2H), 4.37 (bs, 1H), 3.00 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.14-2.12 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 1.63(bs, 2H) 1.24-1.21 (d, *J*=11.6Hz, 2H)。
I-934		MS (ES): *m/z* 473.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.88%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 5.48 (s, 1H),

		4.97-4.79 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.56-4.53 (m, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.39-2.35 (m, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.29-1.17 (m, 2H), 0.92-0.83 (m, 2H)。
I-935		MS (ES): *m/z* 473.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.82%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.61-7.59 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.97-4.79 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.56-4.53 (m, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.39-2.35 (m, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.29-1.17 (m, 2H), 0.92-0.83 (m, 2H)。
I-938		MS (ES): 453.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.81%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.01 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.81 (bs, 1H), 7.33-7.31 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.39-6.36 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.25 (bs, 1H), 4.99 (bs, 1H), 4.83 (bs, 1H), 3.00 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.25-1.21 (m, 1H)。
I-965		MS (ES): *m/z* 442.31 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.62%，HPLC純度：95.22%，對掌性HPLC：95.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.87 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.41-7.39 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.25-6.22 (m, 2H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.21

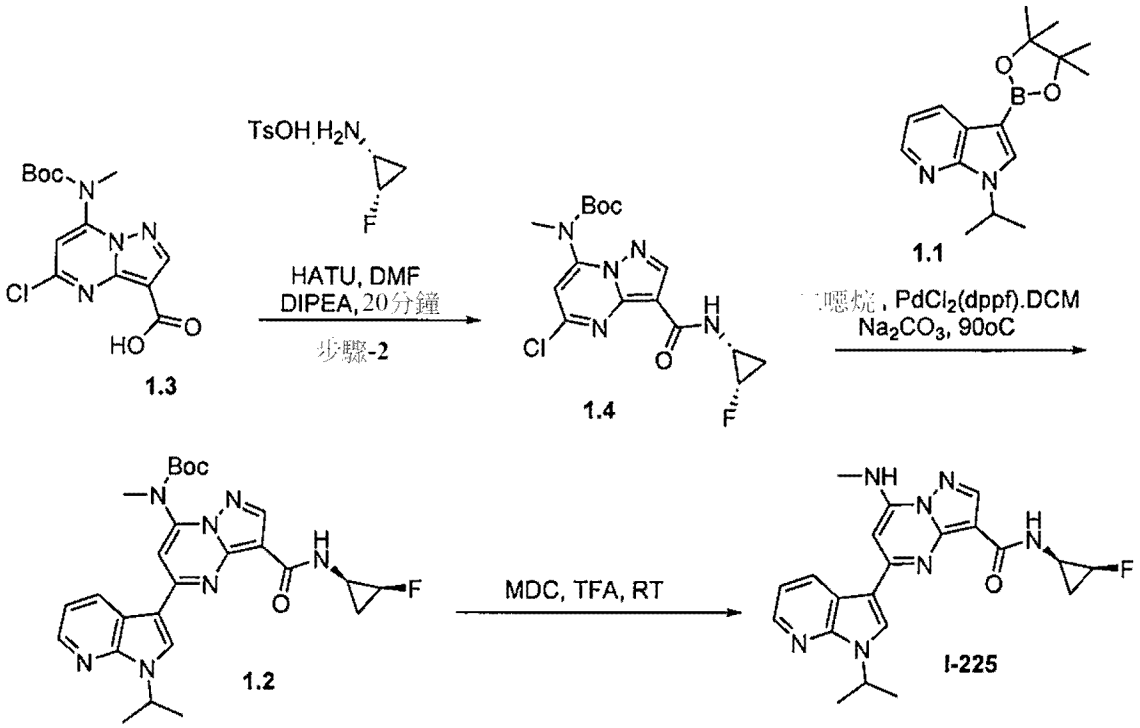
		(s, 1H), 2.91-2.85 (m, 4H), 2.15-1.88 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.53-0.52 (m, 1H)。
I-966		MS (ES): *m/z* 442.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.58%，HPLC純度：98.29%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.86 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.42-7.40 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25-6.22 (m, 2H), 4.97-4.96 (m, 1H), 4.82 (bs, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.15-1.88 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.53-0.52 (m, 1H)。
I-968		MS (ES): *m/z* 453.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.07 (bs, 1H), 8.75-8.75 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, *J*=2Hz, 1H), 7.99-7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.84-7.83 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 6.43-6.39 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 0.94-0.89 (m, 2H)。
I-983		MS (ES): 456.57 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：98.19%，對掌性HPLC：49.12，50.87%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.27-6.25 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.28 (bs, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.83-4.79 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.98 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H),

		1.61 (bs, 4H), 1.28-1.19 (m, 2H)。
I-986		MS (ES): *m/z* 480.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.89%，HPLC純度：99.02%，對掌性HPLC純度：98.81%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.65-7.63 (d, *J*=7.2Hz 1H), 6.31-6.25 (m, 2H), 5.49 (bs, 1H), 4.97-4.82 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.92 (bs, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 1.80 (bs, 2H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.27-1.11 (m, 2H), 1.12-1.10 (m, 2H)。
I-987		MS (ES): *m/z* 480.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.43%，HPLC純度：98.01%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J*=6.4, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 7.81-7.93 (m, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 2H), 5.50 (bs ,1H), 4.99-4.79 (bs, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H) 3.15-3.11 (m, 1H) 3.02-2.99 (m, 2H) 2.92-2.90 (m, 3H), 2.77-2.75 (m, 2H) 2.72-2.70 (m, 2H) 2.52-2.34 (m, 1H) 1.81-1.76 (m, 1H) 1.35-1.24 (m, 2H), 1.21-1.19 (m, 1H)。
I-988		MS(ES): *m/z* 456.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.70%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 - 8.12 (d, *J*= 7.6Hz, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.39-7.37 (d, *J*= 6.8Hz, 1H), 6.27-6.22 (m, 2H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 3.95 (bs, 1H), 2.99 (bs, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.70-1.55 (m,

		2H), 1.55-1.39 (m, 3H), 1.31-1.16 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 2H)。
I-997		MS (ES): *m/z* 442.66 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.85%，對掌性HPLC純度：52.46%，46.53%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.14 (d, *J*=7.2Hz,1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.82-7.80 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.56-7.55 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.34-6.30 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.98 (bs, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.89-1.84 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 1.66-1.61 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 1.24 (bs, 3H)。
I-1045		MS(ES): *m/z* 470.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.51%，對掌性HPLC純度：99.87%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 - 8.13 (d, *J*= 7.2Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*= 4.8Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.37-7.35 (d, *J*= 6.0Hz, 1H), 6.28-6.24 (t, *J*= 7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.97-4.79 (m, 2H), 3.57 (bs, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*= 4.4Hz, 3H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.61-1.40 (m, 5H), 1.31-1.18 (m, 1H), 0.96-0.83 (m, 1H)。
I-1110		MS (ES): *m/z* 428.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.73%，對掌性HPLC：49.14%，50.86%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.83 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 7.45-7.44 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.27-6.23 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 5.19-5.15 (m, 2H), 4.99 (bs, 1H), 4.96 (bs, 1H), 4.52 (bs, 1H), 3.18 (bs,

		1H), 3.18 (bs, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 1.75-1.70 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.94(bs, 1H)。

108.3. 合成**N-((1R,2S)-2-**氟環丙基**)-5-(1-**異丙基**-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶-**3-**基)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶-**3-**甲醯胺**(I-225).**



【2058】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (2.4g，7.3mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(24mL)中之溶液中添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(5.59g，14.7mmol，2.0eq)並在室溫下攪拌15分鐘。向其中添加二異丙基乙胺(3.81mL，21.9mmol，3.0eq)，隨後添加(1*R*,2*S*)-氟環丙基胺甲苯磺酸酯(1.80g，7.3mmol，1.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物5分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.4** (1.3g，46.42%)。MS(ES): *m/z*

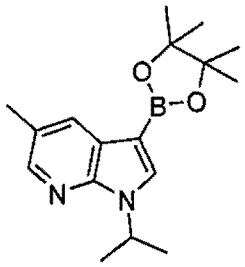
384.12 $[M+H]^+$。

【2059】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.100g，0.261mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(5mL)中之溶液中添加**1.1** (0.187g，0.652mmol，2.5eq)、碳酸鈉(0.069g，0.652mmol，2.5eq)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.021g，0.026mmol，0.1eq)，脫氣10分鐘並在90℃下攪拌16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由combi flash，使用15%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.5** (0.054g，40.83%)。MS(ES): *m/z* 508.57 $[M+H]^+$。

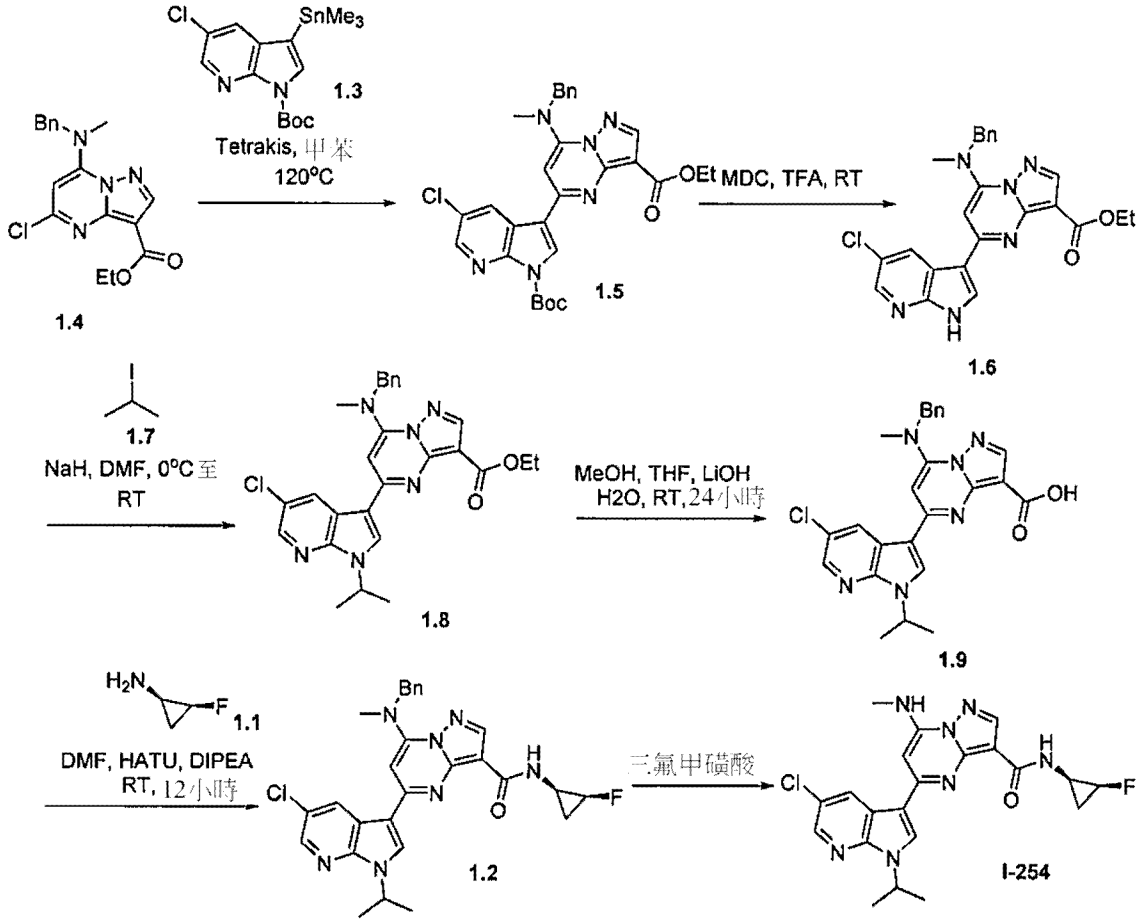
【2060】 合成化合物**I-225**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-225** (0.035g，80.74%)，MS (ES): *m/z* 408.54 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.03%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.73 (s, 1H), 8.68-8.66 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.36-8.35 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.23-5.18 (m, 1H), 5.05-4.89 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.10-3.09 (m, 1H), 1.59-1.57 (d, *J*=8Hz, 6H), 1.34-1.27 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 1H)。

【2061】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表63**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.1**之中間物。

【2062】 表63

化合物	中間物	表徵資料
I-257		MS (ES): *m/z* 422.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.30%，對掌性HPLC純度：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.39-8.37 (d, *J*=8Hz, 2H), 8.24-8.22 (d, *J*=8Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 5.03-4.84 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.56-1.55 (d, *J*=4Hz, 6H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.01-0.94 (m, 1H)。

108.4. 合成**5-(5-氯-1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N-((1R,2S)-2-氟環丙基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-254).**



【2063】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.4** (產率：45.00%)。MS (ES): *m/z* 345.10 $[M+H]^+$。

【2064】 合成化合物**1.5.** 向**1.4.** (0.500g，1.45mmol，1.0eq)於甲苯(10mL)中之溶液中添加鈀-肆(三苯基膦) (0.161g，0.14mmol，0.1eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，接著添加**1.3** (0.800g，2.10mmol，1.5eq)並在120℃下攪拌反應1小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用乙酸乙酯洗滌。減壓濃縮濾液，得到純**1.5** (0.400g，49.17%)。MS (ES): *m/z* 562.64 $[M+H]^+$。

【2065】 合成化合物**1.6.** 化合物係使用通用程序C合成，得到純**1.6** (0.320 g，97.38%)。MS(ES): *m/z* 461.92 $[M+H]^+$。

【2066】 合成化合物**1.8.** 在氮氣氛圍下，向**1.6** (0.320g，0.695mmol，1eq)於二甲基甲醯胺(4mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.041g，1.04mmol，1.5eq)，隨後添加**1.7** (0.130g，0.764mmol，1.1eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在5%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.8** (0.300g，85.51%)，MS(ES): *m/z* 504.00 $[M+H]^+$。

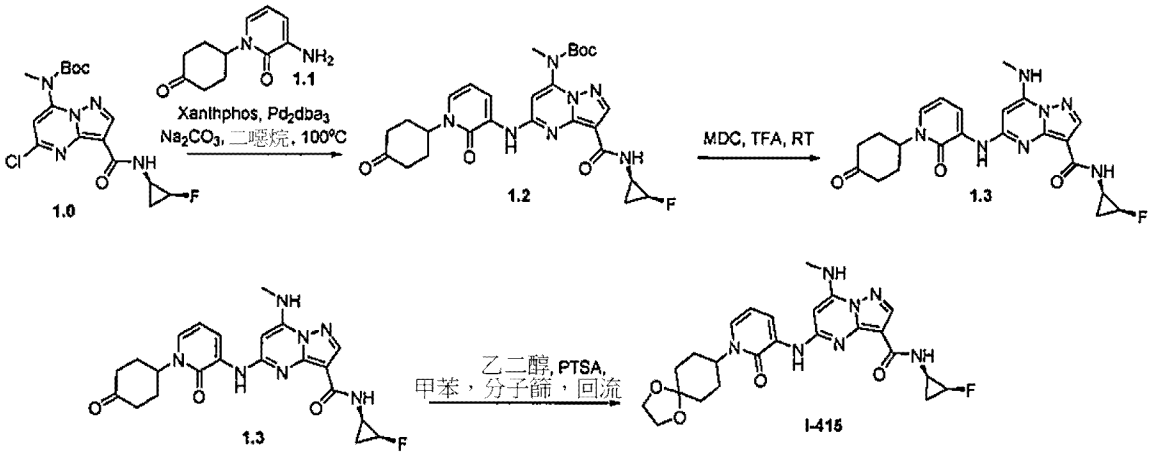
【2067】 合成化合物**1.9.** 向**1.8** (0.300g，0.596mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(6mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.250g，5.96 mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應24小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.4%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.9** (0.220g，77.66%)。MS(ES): *m/z*

475.95 $[M+H]^+$。

【2068】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用A之通用程序合成，得到**1.2** (0.063g，56.24%)。MS (ES): *m/z* 533.02 $[M+H]^+$。

【2069】 合成化合物**I-254**：將**1.2** (0.063g，0.122mmol，1.0eq)及三氟甲磺酸(1mL)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-254** (0.025g，47.78%)，MS (ES): *m/z* 442.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.90%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40-8.39 (d, *J*=4Hz, 2H), 8.31-8.30 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.27-8.26 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 3.12-3.10 (d, *J*=8Hz, 3H), 3.02 (m, 1H), 1.57-1.55 (d, *J*=8Hz, 6H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.05-0.99 (m, 1H)。

108.5. 合成**N-((1R,2S)-2-氟環丙基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-1-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-415)**



【2070】 合成化合物**1.0**：化合物係根據**I-144**之實驗方案**實例19**合成。

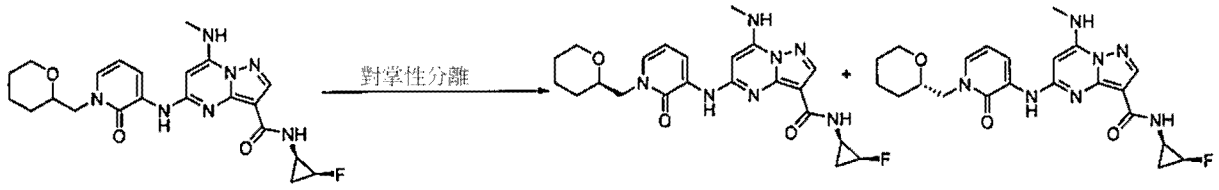
【2071】 合成化合物**1.1**：化合物係根據中間物之實驗方案合成。

【2072】 合成化合物**1.2**：化合物係使用B合成之通用程序合成，得到**1.2** (產率：55.46%)。MS (ES): *m/z* 554.24 $[M+H]^+$。

【2073】 合成化合物**1.3**：化合物係使用C合成之通用程序合成，得到**1.3** (產率：97.66%)。MS (ES): *m/z* 454.48 $[M+H]^+$。

【2074】 合成化合物**I-415**：向**1.3** (0.080g，0.17mmol，1.0eq)於甲苯中之溶液中添加乙二醇(0.021g，0.34mmol，2.0eq)、對甲苯磺酸(0.043g ,0.25mmol，1.5eq)，隨後添加分子篩(0.016g)。在110℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。其藉由製備型HPLC進一步純化，得到**I-415** (0.050g，產率：56.97%)，MS (ES): *m/z* 498.26 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.90%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.37-7.36 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.29-6.25 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.99-4.82 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 4H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 4H), 1.89-1.70 (m, 8H), 1.28-1.18 (m, 2H), 0.91-0.82 (m, 2H)。

108.6. I-365之對掌性分離



【2075】 合成化合物**I-427**及**I-428.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μM)，以DEA作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-365**之異構體(0.09g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a

在30℃下減壓濃縮，得到純**FR-a** (0.04g)。MS(ES):): *m/z* 456.1 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：98.83%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.27-7.25 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22-6.19 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.97-4.78 (m, 1H), 4.14-4.10 (d, *J*=13.2Hz, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 4H), 1.79 (bs, 1H), 1.61-1.58 (d, *J*=12.4Hz, 1H), 1.46 (bs, 3H), 1.28-1.18 (m, 2H), 0.91-0.83 (m, 1H)。

【2076】FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純**FR-b** (0.040g)。MS(ES):): *m/z* 456.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.43%，對掌性HPLC純度：95.91%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.27-7.26 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22-6.19 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.96-4.79 (m, 1H), 4.14-4.10 (d, *J*=13.2Hz, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.35-3.24 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 4H), 1.79 (bs, 1H), 1.61-1.58 (d, *J*=12.4Hz, 1H), 1.45 (bs, 3H), 1.27-1.20 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 1H)。

【2077】藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**64**中。

【2078】表**64**

化合物	異構體	表徵資料
I-450	**I-485** **I-486**	FR-a：MS(ES): *m/z* 456.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.75%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,

		400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (bs, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.99 (bs, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.98 (bs, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.11 (bs, 2H), 1.84-1.67 (m, 4H), 1.12-1.06 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 456.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：99.81%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.99 (bs, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.98 (bs, 2.89 (s, 3H), 2.11 (bs, 2H), 1.84-1.67 (m, 4H), 1.04 (bs, 2H), 0.90-0.85 (m, 2H)。
I-452	**I-517** **I-518**	FR-a：MS (ES): *m/z* 437.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性 HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.75-8.73 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.04-4.88 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 4H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H) FR-b：MS (ES): *m/z* 437.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.61%，對掌性 HPLC：98.04%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.74-8.72 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.69-8.68 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 8.58-8.56 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.04-4.87 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 4.09-4.06 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.12-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H)。
I-506	**I-535** **I-536**	FDR-a：MS (ES): *m/z* 455.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.13%，對掌性 HPLC：99.51%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,

		400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.54-7.53 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.28-6.23 (m, *J*=7.2Hz, 2H), 4.96-4.94 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.00-2.96 (t, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.79-2.78 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 2.70-2.67 (d, *J*=10.8Hz, 2H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 3H), 1.27-1.09 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 455.40 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.54%，對掌性HPLC：96.96%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.55-7.54 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.29-6.24 (m, 2H), 4.96-4.94 (t, *J*=5.6Hz, 1H), 3.00-2.97 (t, *J*=8Hz 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.81-2.79 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 2.73-2.71 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.05-2.00 (m, *J*=10.4Hz, 2H), 1.79-1.62 (m, *J*=6Hz, 4H), 1.28-1.05 (m, 2H), 0.92-0.82 (m, 2H)
I-507	**I-537** **I-538**	FR-a：MS(ES): *m/z* 456.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：99.59%，HPLC純度：99.67%，對掌性HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14-8.13 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25-6.22 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 5.09-5.03 (m, 1H), 3.89 (s, 1H) 3.02 (s, 3H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.65-1.63 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.25-1.18 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 2H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 456.50 $[M+H]^+$。LCMS純度：99.04%，HPLC純度：99.19%，對掌性HPLC純度：99.062%，NMR (DMSO-d_6,

		400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.37-7.35 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.25-6.22 (t, *J*=7.2Hz, 2H), 5.07-5.03 (m, 1H), 3.89 (s, 1H) 3.03 (s, 3H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.65-1.63 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 1.28-1.18 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 2H)
I-521	**I-558** **I-559**	FR-a：MS(ES): *m/z* 460.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.05%，HPLC純度：98.61%，對掌性HPLC純度：96.12%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.11 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.74-7.73(d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.90-4.86 (m, 2H), 4.74-4.71 (bs, 1H) 3.84-3.79 (m, 2H), 3.62-3.57 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.46-3.44 (t, *J*=2.4Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.96 (bs, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.06-1.04 (d, *J*=6Hz, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 460.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.11 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24-8.23 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.74-7.73 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.74-4.72 (bs, 1H) 3.84-3.82 (m, 2H), 3.62-3.57 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.49-3.44 (t, *J*=11.2Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.96 (bs, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.06-1.04 (d, *J*=6Hz, 3H)。
I-522	**I-562** **I-563**	FR-a：MS(ES): *m/z* 426.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.71%，HPLC純度：99.84%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.88 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s,1H), 7.69-7.65 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.50 (s,

		1H), 6.96-6.94 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.93-4.77 (m, 1H), 4.03-01 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.92-3.89 (d, *J*=10Hz, 1H), 3.55-3.50 (t, *J*=10.4Hz, 1H), 2.98-2.94 (m, 3H), 1.92 (bs, 2H), 1.68 (bs, 2H), 1.35-1.24 (m, 2H)。 1.23-0.86 (m, 3H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 426.32 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：97.18%，HPLC純度：96.86%，對掌性HPLC純度：97.96%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.88 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09-08 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69-7.65 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.96-6.95 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.93-4.77 (m, 1H), 4.03-01 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 3.92-3.89 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 3.56-3.51 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 2.99-2.93 (m, 3H), 1.92 (bs, 2H), 1.68 (bs, 2H), 1.35-1.24 (m, 2H), 1.23-0.87 (m, 3H)。
I-693	**I-772** **I-773**	FR-a ： MS(ES): *m/z* 476.47 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.75%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24-8.23 (d *J*=4Hz, 2H), 8.04-8.03 (d, *J*=4Hz , 1H), 7.77-7.76 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.91-4.75 (m, 1H), 3.85-3.80 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.51-3.47 (t, *J*=12Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, 3H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.25-0.95 (m, 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 476.57 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：99.50%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：98.25%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24-8.23 (d *J*=4Hz, 2H), 8.04-8.03 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.77-7.76 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.91-4.75 (m, 1H), 3.85-3.80 (t, *J*=6.4 Hz,

		2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.51-3.47 (t, *J*=12Hz, 1H), 2.92-2.91 (d, 3H), 2.88-2.86 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.25-0.95 (m, 2H)。
I-795 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-839** **I-840**	FR-a：MS (ES): *m/z* 470.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.10%，對掌性HPLC：98.68，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.31-6.29 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 2H), 3.33-3.31 (d, =8.2Hz, 1H), 3.28-3.26 (d, *J*=8.4Hz, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.19-2.17(d, J=8Hz, 1H), 2.06-2.04 (d, J=8Hz, 1H), 1.88-1.85 (d, *J*=12.6Hz, 1H), 1.77-1.74 (d, *J*=13Hz, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.29-1.10 (m, 4H) FR-b：MS (ES): *m/z* 470.50 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：96.04%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4Hz, 1H), 6.31-6.29 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.86-4.80 (m, 2H), 3.33-3.31 (d, =8.2Hz, 1H), 3.28-3.26 (d, *J*=8.4Hz, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.19-2.17(d, J=8Hz, 1H), 2.06-2.04 (d, J=8Hz, 1H), 1.88-1.85 (d, *J*=12.6Hz, 1H), 1.77-1.74 (d, *J*=13Hz, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.29-1.10 (m, 4H)
I-759	**I-853** **I-854**	FR-a：MS(ES): *m/z* 489.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.39%，對掌性HPLC純度：99.65%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.04 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=2Hz, 1H), 8.03-8.02 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.77 (bs, 2H), 6.32 (bs, 1H), 4.90 (bs, 1H), 4.74 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 4H), 2.23 (s, 5H), 2.10 (s,

		4H), 1.63 (bs, 2H), 1.24-1.18 (m, 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 489.42 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.38%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.03-8.02 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.79-7.77 (t, *J*=5.6Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.91 (bs, 2H), 4.75 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 4H), 2.77-2.76 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 2.63 (bs, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.12-2.10 (d, *J*=8Hz, 1H), 1.63 (bs, 1H), 1.24-1.14 (m, 2H)。
I-849	**I-900** **I-901**	FR-a ： MS(ES): *m/z* 487.71 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.01%，對掌性HPLC純度：99.47%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.29-6.25 (m, 2H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.63-4.61 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.52-4.49 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 3.00-2.84 (m, 6H), 2.75-2.72 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.68-2.65 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.22-2.16 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.26-1.19 (m, 1H), 0.92-0.89 (m, 2H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 487.36 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100%，HPLC純度：99%，對掌性HPLC純度：98.32%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.89 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.95-7.93 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.82-7.80 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.30-6.25 (m, 2H), 4.96-4.95 (m, 1H), 4.81-4.80 (m, 1H), 4.63-4.61 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 4.51-4.49 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 3.01-2.83 (m, 6H), 2.75-2.72 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.68-2.65 (t, *J*=4.8Hz, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.22-2.16 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 1.81-

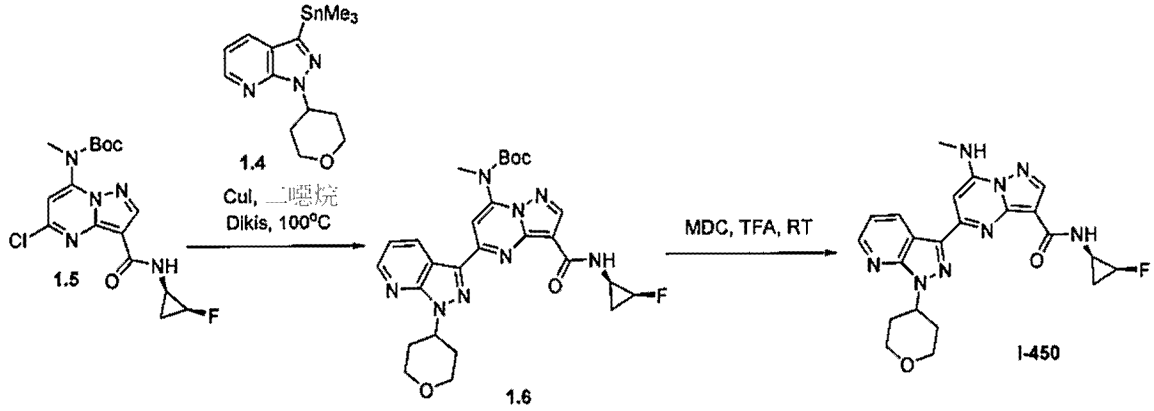
		1.77 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.92-0.86 (m, 2H)。
I-916	**I-998** **I-999**	FR-a ： MS(ES): *m/z* 428.47 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：99.47%，HPLC純度：98.57%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90(s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, J=8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.83-7.82 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.33-6.31 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 2H), 4.39-4.37 (t, *J*=8Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.14-2.12 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.35-1.24 (m, 3H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 428.47 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：99.15%，HPLC純度：98.39%，對掌性HPLC純度：98.04%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90(s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14-8.13 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.94-4.92 (m, *J*=8Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.13-2.11 (d, *J*=8Hz, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.35-1.24 (m, 3H)。
I-997	**I-1021** **I-1022**	FR-a ： MS(ES): *m/z* 442.31 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.77%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.34-6.32 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.99-484 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.19-3.17(d, *J*=8Hz, 3H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.84-1.82 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 1.17-1.15 (d, *J*=8Hz, 1H), 0.94-0.88 (m, 1H)。 FR-b ： MS(ES): *m/z* 442.31 $[M+H]^+$ ，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.91%，對掌

		性HPLC純度：98.29%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16-8.14(d, *J*=8Hz, 1H), 7.95-7.94 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.34-6.32 (t, *J*=8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.19-5.14 (m, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.19-3.17 (d, *J*=8Hz, 3H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.84-1.82 (t, *J*=8Hz, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 1.17-1.15 (d, *J*=8Hz, 1H), 0.94-0.88 (m, 1H)。
I-983 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1029** **I-1030**	FR-a：MS (ES): *m/z* 456.52 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.18%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.28-6.24 (m, 2H), 5.31-5.25 (m, 1H), 4.98-4.81 (m, 1H), 4.69-4.68 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.70-1.47 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 4H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 456.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.82%，HPLC純度：97.61%，對掌性HPLC：95.75%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.28-6.24 (m, 2H), 5.31-5.25 (m, 1H), 4.98-4.81 (m, 1H), 4.69-4.68 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.93-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.70-1.47 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 4H)。
I-912	**I-1040** **I-1041**	FR-a：MS(ES): *m/z* 494.72 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.07%，HPLC純度：98.06%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.70-8.69 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.22-8.18 (m, 2H), 7.94-7.83 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 1H),

		5.90-5.89 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.86-4.70 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.0Hz, 3H) 2.89 (s, 1H), 2.75-2.72 (s, 1H), 2.69-2.63 (m, 4H), 2.24-2.23 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.51-1.46 (m, 2H) 1.18-1.12 (m, 1H) 0.72-0.66 (m, 1H) FR-b：MS(ES): *m/z* 494.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.14%，對掌性HPLC純度：99.19%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.70-8.69 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.22-8.18 (m, 2H), 7.94-7.83 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 1H), 5.90-5.89 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.86-4.70 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.0Hz, 3H) 2.89 (s, 1H), 2.75-2.72 (s, 1H), 2.69-2.63 (m, 4H), 2.24-2.23 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.51-1.46 (m, 2H) 1.18-1.12 (m, 1H) 0.72-0.66 (m, 1H)。
I-882 (當7位之甲基胺基經Boc保護時對掌性分離，隨後移除Boc)	**I-1042** **I-1043**	FR-a：MS (ES): *m/z* 470.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.44%，對掌性 HPLC：98.52%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.30-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.99-4.79 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.91-1.65 (m, 6H), 1.41-1.33 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 2H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 470.37 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.02%，對掌性 HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.82-7.81 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.0Hz, 1H), 6.30-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.12 (s,

		1H), 4.99-4.79 (m, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.91-1.65 (m, 6H), 1.41-1.33 (m, 1H), 0.92-0.82 (m, 2H)。

108.7. 合成**N-((1R,2S)-2-**氟環丙基**)-7-(**甲基胺基**)-5-(1-(**四氫**-2H-**哌喃**-4-**基**)-1H-**吡唑并**[3,4-b]**吡啶**-3-**基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-450)**



【2079】 合成化合物**1.5.** 化合物係根據**I-144**之實驗方案**實例19**合成，得到**1.5** (產率：51.08%)。MS (ES): *m/z* 384.81 $[M+H]^+$。

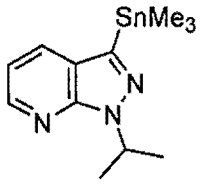
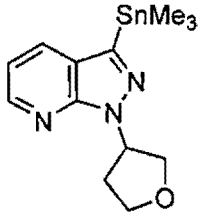
【2080】 合成化合物**1.6.** 向**1.4** (0.240g，0.587 mmol，1.5eq)及**1.5** (0.150g，0.391mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(6.0mL)中之脫氣溶液中添加二氯化雙(三苯基膦)鈀(II) (0.027g，0.039mmol，0.1eq)及碘化亞銅(0.008g，0.039mmol，0.1eq)並在100℃下攪拌反應混合物5小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫並過濾。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由combi flash，使用75%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.6** (0.140g，43.34%)。MS(ES): *m/z* 551.25 $[M+H]^+$。

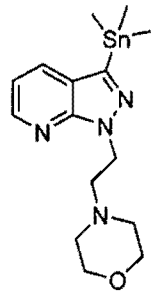
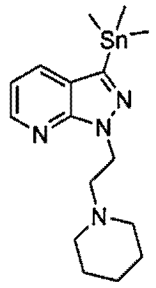
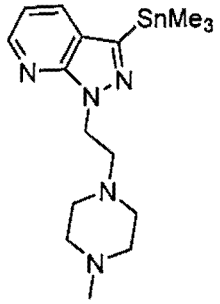
【2081】 合成化合物**I-450.** 化合物係使用通用程序C合成，得到純**I-450** (0.060g，52.44%)。MS (ES): *m/z* 451.35 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.84%，HPLC純度：99.46%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.03-9.00 (m, 1H), 8.94 (bs, 1H), 8.64 (s, 1H),

7.89-7.85 (m, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.41-5.38 (m, 1H), 4.93-4.77 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.39-4.34 (m, 1H), 3.93-3.86 (t, *J*= 12.0Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.97 (bs, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 1H)。

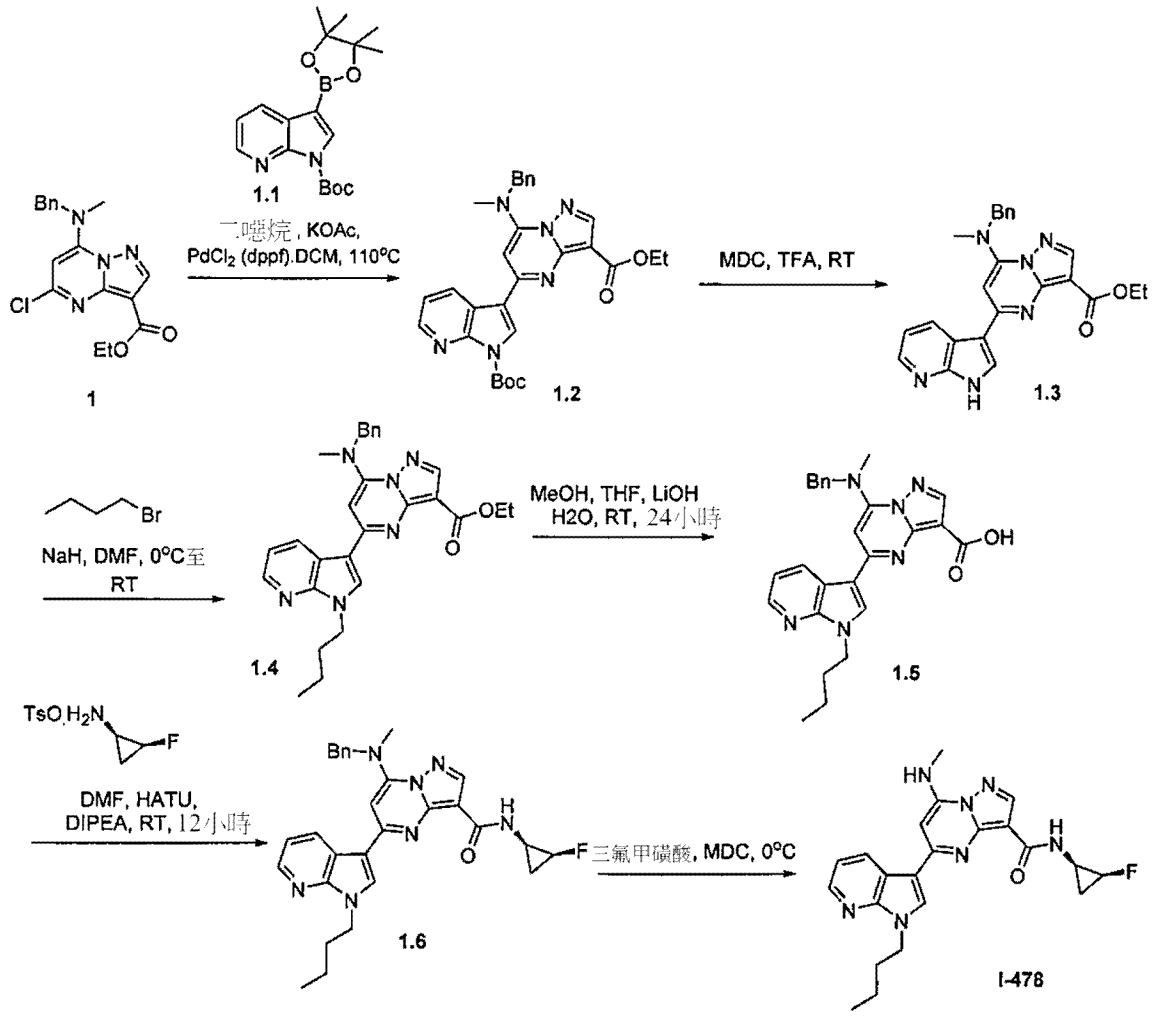
【2082】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**65**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.4**之中間物。

【2083】 表**65**

化合物	中間物	表徵資料
I-451		MS (ES): *m/z* 409.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.86%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.73-8.70 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 8.66-8.65 (m, 1H), 8.56 (bs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.38-5.31(m, 1H), 5.04-4.88 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.63-1.61 (d, *J*= 6.8 Hz, 6H), 1.31-1.25 (m, 1H), 1.01-0.94 (m, 1H)。
I-452		MS (ES): *m/z* 437.45 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.18%，對掌性 HPLC ： 50.05 ： 49.95% ， ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.74-8.72 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.69-8.68 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 8.59-8.58 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 7.4-7.38 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.79-5.77 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 5.04-4.88 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 4.09-4.07 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.12-3.11 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 3.06 (s, 1H), 1.33-1.23 (s, 1H), 1.01-0.95 (s, 1H)。

I-456		MS (ES): *m/z* 480.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度99%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.88 (bs, 1H) 8.81-8.79 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.73-8.67 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.17-8.16 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.06-5.03 (m, 3H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.02-3.7 (m, 5H), 3.27 (bs, 2H), 3.12-3.08 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 2H), 0.97-0.95 (m, 1H)。
I-458		MS (ES): *m/z* 478.22 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.73-8.71 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 8.68-8.67 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.58-8.57 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.06-4.90 (m, 1H), 4.4 (bs, 2H), 3.12-3.09 (m, 3H), 3.08 (bs, 1H), 2.88 (bs, 2H), 2.33 (bs, 1H), 1.55-1.29 (m, 4H), 1.27-1.22 (m, 4H), 0.95-0.94 (m, 2H)。
I-480		MS (ES): *m/z* 493.3$[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.18%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.74 (s, 1H), 8.68 (bs, 1H), 8.59-8.57 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (bs, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 6.88 (bs, 2H), 5.05-4.89 (m, 1H), 4.72 (bs, 2H), 3.12-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 4H), 2.91-2.88 (t, *J*=6.4Hz, 2H), 2.25 (bs, 4H), 2.11 (b, 4H), 1.34-1.25 (m, 2H), 1.03 (bs, 1H), 0.97 (bs,1H)。

108.8. 合成**5-(1-**丁基**-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)-N-((1R,2S)-2-**氟環丙基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-478).



【2084】 合成化合物**1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.** (產率：45%)，MS (ES): *m/z* 345.10 $[M+H]^+$。

【2085】 合成化合物**1.2.** 使氬氣淨化穿過**1** (1.0g，2.90mmol，1.0eq)、**1.1** (1.29g，3.77 mmol，1.3eq)及乙酸鉀(0.711g，7.25mmol，2.5eq)於1,4二噁烷(45ml)中之攪拌溶液15分鐘。將[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.212 mg，0.29 mmol，0.1eq)添加至其中且再淨化10分鐘。在100℃下攪拌反應6小時。反應完成後，反應混合物倒於水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析法在20-25%乙酸乙酯/己烷中溶離純化合物進行純化，得到純**1.2.** (0.8 g，52.29%)。MS (ES): *m/z* 527.24 $[M+H]^+$。

【2086】 合成化合物**1.3.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**1.3.** (0.610g，94.15%)。MS (ES): *m/z* 427.18 $[M+H]^+$。

【2087】 合成化合物**1.4.** 在0℃下，將氫化鈉(60%於礦物油中) (0.134mg，5.6 mmol，4.0eq) 逐份添加至**1.3** (600 mg，1.40 mmol，1.0eq)於N-N-二甲基甲醯胺(12 mL)中之溶液中並在相同溫度下攪拌20分鐘。添加N-丁基溴化物(0.230 mg，1.68 mmol，1.2eq)並將混合物在室溫下攪拌6小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物藉由管柱層析法，使用矽膠(230-400目)，在2-2.5%甲醇/二氯甲烷中溶離純化合物進行純化，得到純**1.4.** (520 mg，75.33%)。MS (ES): *m/z* 483.25 $[M+H]^+$。

【2088】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (0.520g，1.07 mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(25 mL，1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.256 mg，10.7 mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應6小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。過濾產物並在真空下乾燥，得到純**1.5.** (0.450 mg，91.88%)。MS(ES): *m/z* 455.22 $[M+H]^+$。

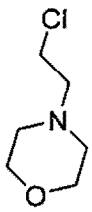
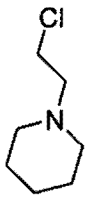
【2089】 合成化合物**1.6.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.6.** (0.100g，59.23%)，MS (ES): 512.2 $[M+H]^+$。

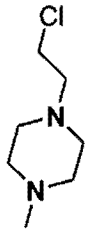
【2090】 合成化合物**I-478.** 將**1.6** (0.1g，0.19mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)之混合物冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(1mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得

到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-478** (0.035g，42.48%)，MS (ES): *m/z* 422.33 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.35%，HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.67 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.34-8.33 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.07 (bs, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.06-4.86 (m, 1H), 4.39-4.35 (t, *J*=6.8Hz, 2H), 3.79 (bs, 1H), 3.11-3.05 (m, 3H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 3H), 1.04-0.94 (m, 3H)。

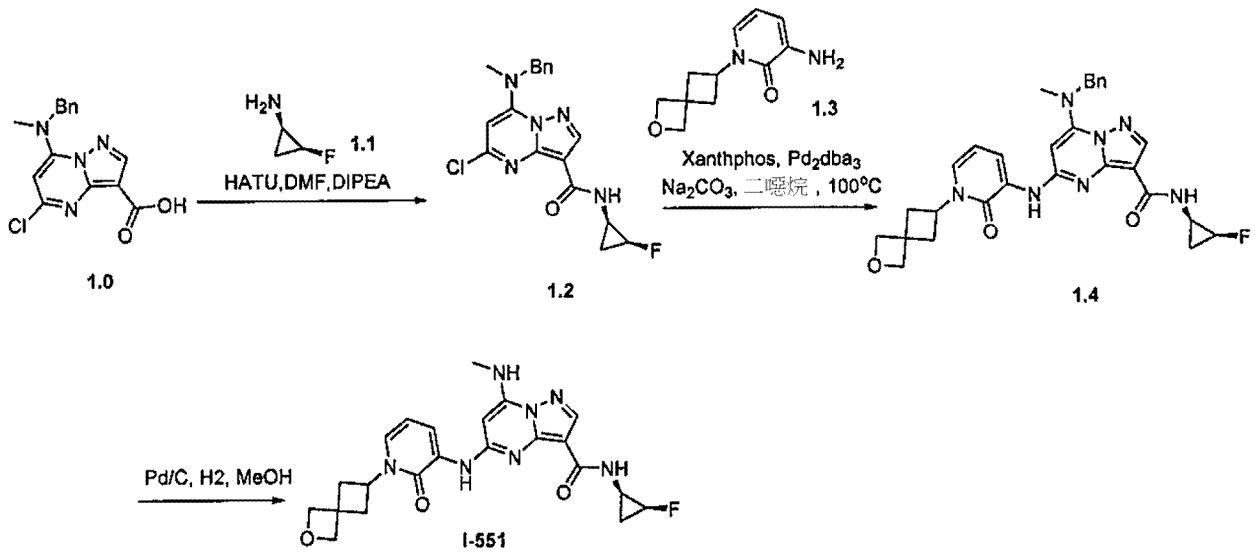
【2091】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表66**中。列出各化合物的對應於以上方案之正丁基溴化物(來自**1.3**至**1.4**之步驟)之中間物。

【2092】 **表66**

化合物	中間物	表徵資料
I-583		MS (ES): *m/z* 479.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.78%，HPLC純度：96.98%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.66-8.62 (m, 2H), 8.41-8.36 (m, 2H), 8.30-8.29 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.05-4.85 (m, 1H), 4.50-4.46 (t, *J*=12.8Hz, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.16-3.04 (m, 4H), 2.82-2.79 (t, *J*=12.8, 2H), 2.43-2.37 (m, 4H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.03-0.92 (m, 1H)。
I-585		MS (ES): *m/z* 477.39 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：99%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.64-8.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.38-8.37 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.32 (bs, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.55 (bs, 1H), 5.03-4.87 (m, 1H), 4.84-4.45 (t, *J*=13.2Hz, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.78-2.69 (t, *J*=13.2, 2H), 2.53-2.44 (m, 4H), 1.49-1.45

		(m, 4H), 1.42-1.21 (m, 4H), 1.01-0.86 (m, 1H)。
I-617		MS(ES): *m/z* 492.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.19%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.64 (s, 2H), 8.41-8.34 (m, 4H), 7.26 (bs, 1H), 6.67 (bs, 1H), 5.04 (bs, 1H), 4.88 (bs 1H), 4.47 (bs, 2H), 3.11 (bs, 4H), 2.80 (bs, 3H), 2.29 (bs, 4H), 2.13 (s, 4H), 1.29 (bs, 2H), 1.10-0.97 (m, 1H)

108.9. 合成**N-((1R,2S)-2-氟環丙基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-1-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-551)**



【2093】 合成化合物**1.0.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.0.** (產率：60.5%)，MS (ES): *m/z* 317.75 $[M+H]^+$。

【2094】 合成化合物**1.2** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2** (74.14%)，MS (ES): *m/z* 374.1 $[M+H]^+$。

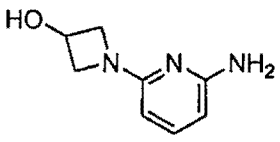
【2095】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.4.** (0.045g，28.88%)，MS (ES): *m/z* 544.60 $[M+H]^+$。

【2096】 合成化合物**I-551**：向**1.4** (0.045g，0.077mmol，1.0eq)於

甲醇(5.0mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.050g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用乙醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗品，用乙醚濕磨，得到**I-551** (0.025g，產率：71.35%)。MS(ES): *m/z* 454.35 $[M+H]^+$. LCMS純度：97.05%，HPLC純度：95.04%，對掌性HPLC：98.62% ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.93- 7.92 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 7.81-7.79 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.42-7.41 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 6.29-6.25 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 2.76-2.67 (m, 3H), 1.27-1.19 (m, 2H), 0.89-0.87 (m, 2H)。

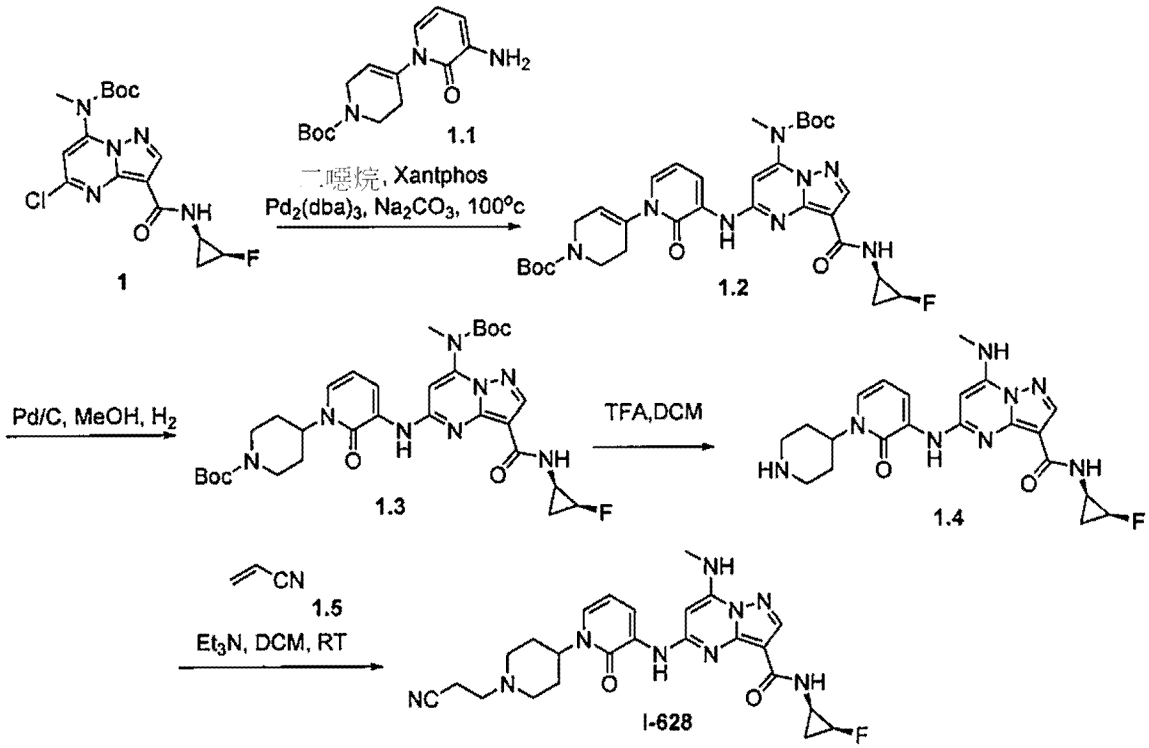
【2097】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下**表67**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.3**之中間物。

【2098】 表**67**

化合物	中間物	表徵資料
I-757		MS (ES): *m/z* 413.43 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：98.00%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.64-9.62 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05-8.04 (d, *J*=3.6Hz, 2H), 7.48-7.44 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.01-5.98 (m, 1H), 5.70-5.68 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 4.91 (bs, 1H), 4.75 (bs, 1H), 4.59 (bs, 1H), 4.23-4.19 (t, *J*=7.6Hz, 2H), 3.75-3.72 (m, 2H), 2.96-2.95 (m, 3H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.34-1.30 (m, 1H), 0.95-0.91 (t, *J*=7.2Hz, 1H)。

108.10. 合成**-((1-(1-(2-**氰基乙基**)**哌啶**-4-**基**)-2-**側氧基**-1,2-**二氫吡啶**-3-**基**)**胺基**)-N-((1R,2S)-2-**氟環丙基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯

胺(I-628).



【2099】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-144**之實驗方案實例**19**合成，得到**1.** (產率：51.08%)。MS (ES): *m/z* 384.81 $[M+H]^+$。

【2100】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.2.** (0.190g，57.09%)。MS(ES): *m/z* 639.3 $[M+H]^+$。

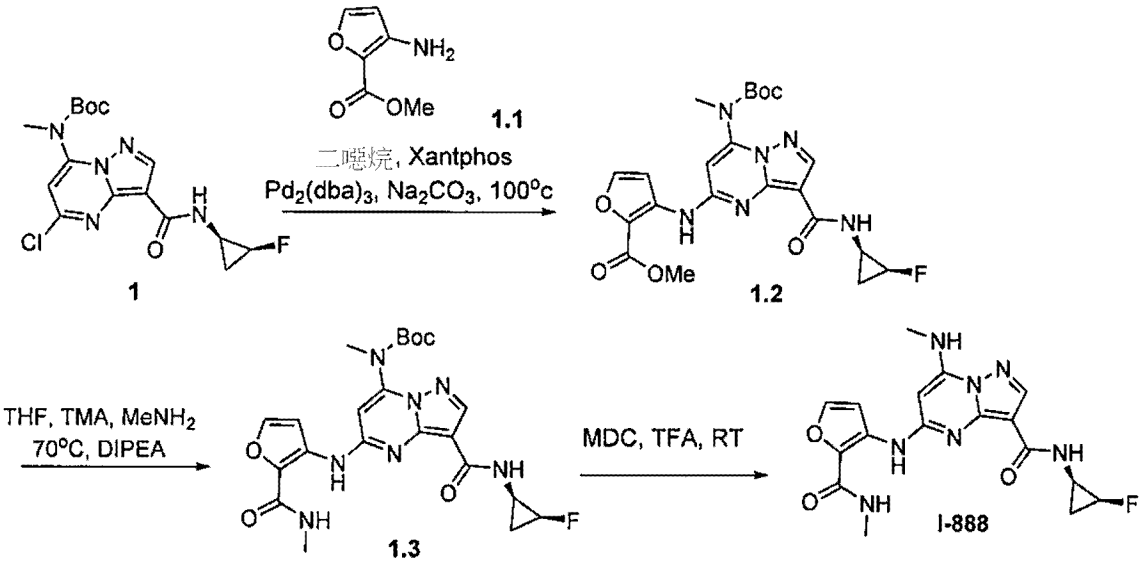
【2101】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.190g，0.29mmol，1.0eq)於甲醇(2ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.040g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在92%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3.** (0.160g，83.95%)。MS (ES): *m/z* 641.3 $[M+H]^+$。

【2102】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**1.4.** (0.130g，90.91%)。MS(ES): *m/z* 441.2 $[M+H]^+$。

【2103】 合成化合物**I-628** 向**1.4** (0.130g，0.29mmol，1eq)及**1.5**

(0.016g，0.31mmol，1.1eq)於二氯甲烷(5mL)中之溶液中添加三乙胺(0.058g，0.58mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物4小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**I-628** (0.110g，75.52%)。MS (ES): *m/z* 494.32 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：96.45%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13-8.11 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.47-7.45 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.96 (bs, 1H), 4.80 (bs, 2H), 3.04 (bs, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.71-2.65 (m, 3H), 2.20 (bs, 2H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.79 (bs, 2H), 1.24 (bs, 1H), 0.89-0.83 (m, 1H)。

9.11. 合成**N-((1R,2S)-2-氟環丙基)-7-(甲基胺基)-5-((2-(甲基胺甲醯基)呋喃-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-888).**



【2104】合成化合物**1.** 化合物係根據**I-144**之實驗方案實例**19**合成，得到**1.** (產率：51.08%)。MS (ES): *m/z* 384.81 $[M+H]^+$。

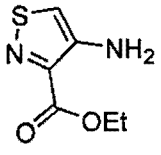
【2105】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.2.** (0.150g，58.93%)，MS (ES): 489.19 $[M+H]^+$。

【2106】 合成化合物**1.3.** 向**1** (0.150g，0.30mmol，1.0eq)於四氫呋喃(12mL)中之冷溶液中添加甲胺(0.018g，0.6mmol，2.0eq)，隨後三甲基鋁(0.064g，0.9mmol，3.0eq)及N,N-二異丙基乙胺(0.096g，0.75mmol，2.5eq)。在70℃下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.3.** (0.095g，63.46%)。MS(ES): *m/z* 488.20 $[M+H]^+$。

【2107】 合成化合物**I-888**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-888** (0.060g，79.48%)，MS (ES): *m/z* 388.89 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.58%，對掌性HPLC:100%,^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 9.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.85-7.84 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.81-7.80 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 7.30 (bs, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.8Hz, 4H), 2.79-2.78 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.22-1.16 (m, 1H)。

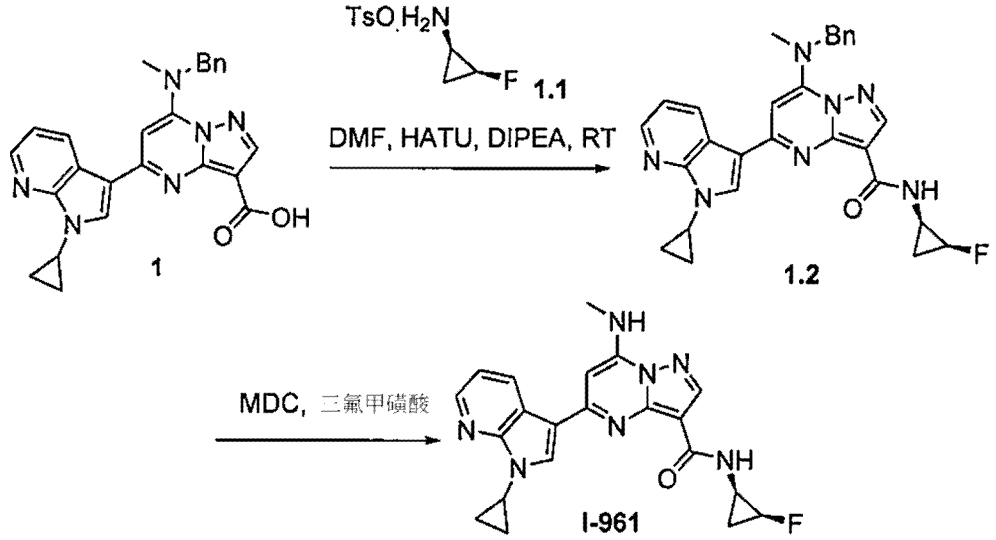
【2108】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**68**中。列出各化合物的對應於以上方案之**1.1**之中間物。

【2109】 表**68**

化合物	中間物	表徵資料
I-914		MS (ES): *m/z* 405.65 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.42%，對掌性HPLC：98.55%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 10.38 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.00-8.99 (d,

		J=4.4Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78-7.77 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.99-4.83 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.24 (s, 2H), 0.76-0.53 (m, 1H)。

108.12. 合成**5-(1-**環丙基**-1H-**吡咯并**[2,3-b]**吡啶**-3-**基**)-N-((1R,2S)-2-**氟環丙基**)-7-(**甲基胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-961).**

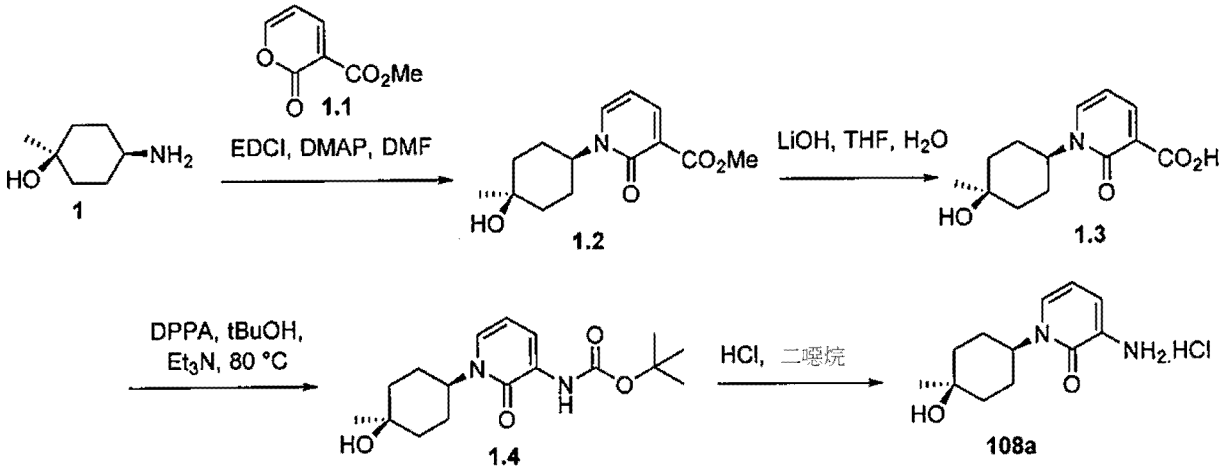


【2110】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-960**之實驗方案實例**78**合成，得到**1.** (產率：78.96%)，MS (ES): *m/z* 439.18 $[M+H]^+$。

【2111】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.067g，59.28%)，MS (ES): 496.22 $[M+H]^+$。

【2112】 合成化合物**I-961**：將**1.2** (0.067g，0.13mmol，1.0eq)於二氯甲烷(1mL)之混合物冷卻至0℃並添加三氟甲磺酸(1mL)。在相同溫度下攪拌反應混合物10分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至1N氫氧化鈉溶液中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到**I-961** (0.035g，63.85%)，MS (ES): *m/z* 406.20 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.84%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.67-8.65 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42-8.42 (d, *J*=1.2Hz, 1H),

8.41 (s, 1H), 8.33-8.32 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.06-5.04 (m, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.12-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.34-1.25 (m, 2H), 1.17-1.16 (d, *J*=5.6Hz, 4H)。



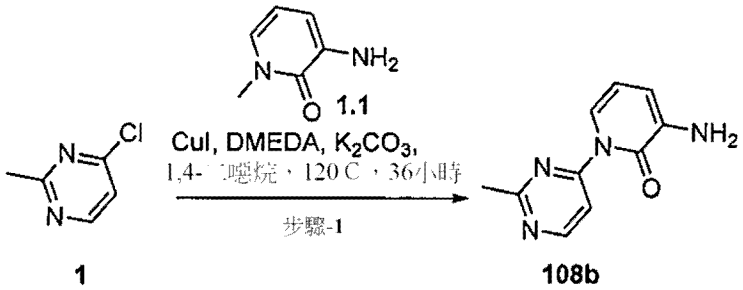
【2113】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1.2g，9.29mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(10mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.43g，9.29mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.87g，12.07mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.843g，2.32mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (0.260g，10.55%)。MS(ES): *m/z* 266.31 $[M+H]^+$。

【2114】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.260g,0.98mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(10mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.412g，9.81mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-

6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3** (0.190g，77.16%)。MS(ES): *m/z* 252.28 $[M+H]^+$。

【2115】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.190g，0.75mmol，1.0eq)於第三丁醇(5mL)中之溶液中添加三乙胺(0.128g，1.27mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.268g，0.975mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4** (0.067g，27.48%)。MS(ES): *m/z* 323.41 $[M+H]^+$。

【2116】 合成化合物**108a.** 向**1.4** (0.067g，0.207mmol，1eq)於二噁烷(3mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(4mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**108a** (0.037g，80.10%)。MS(ES): *m/z* 223.29 $[M-HCl]^+$。

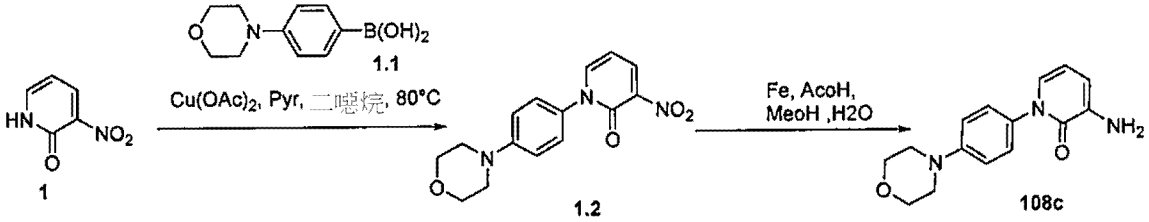


1 **108b**

【2117】 合成化合物**108b.** 向**1** (0.5g，3.90mmol，1.0eq)及**1.1** 0.58g，4.68mmol，1.2eq)於1,4-二噁烷中之溶液中添加碳酸鉀(1.34g，9.75mmol，2.5eq)且反應混合物用氬氣脫氣10分鐘。向其中添加N,N'-二甲基乙二胺(0.14g，1.56mmol，0.4eq)，隨後添加碘化銅(I)(015g，

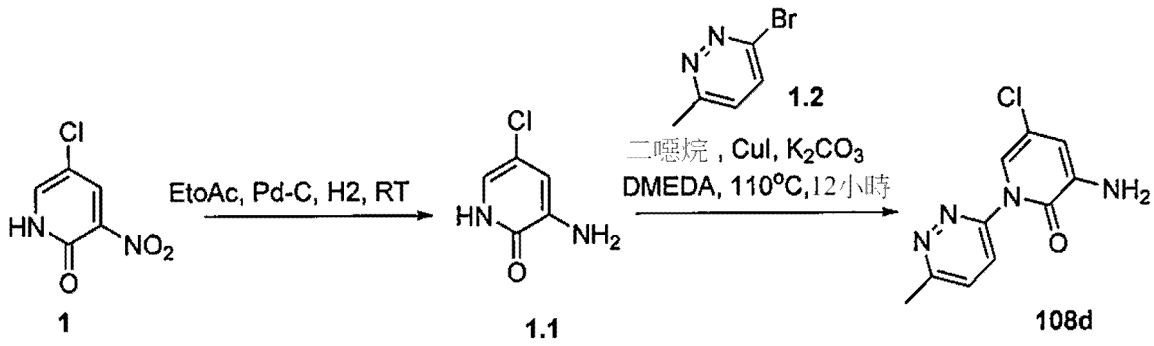
0.79mmol，0.2 q)。將反應混合物加熱至120℃，保持36小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。

(取得八個類似批料並合併粗物質)。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在50%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**108b** (0.3g，4.76%)。MS(ES): *m/z* 203.09 $[M+H]^+$。



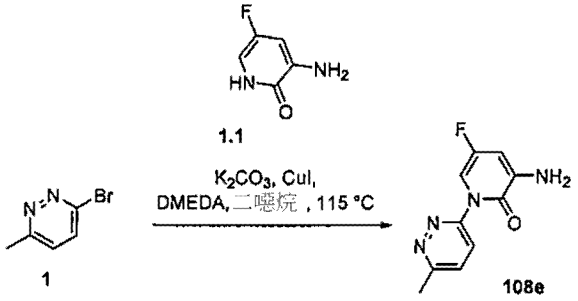
【2118】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (2g，14.28mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(50mL)中之溶液中添加**1.1** (4.4g，21.42mmol，1.5eq)，隨後添加乙酸銅(3.8g，21.42mmol，1.5eq)及吡啶(10mL)。在氧氣氛圍下使反應混合物脫氣30分鐘並在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由100%乙酸乙酯進一步純化，得到**1.2** (1.5g，產率：34.87%)。MS (ES): *m/z* 302.30 $[M+H]^+$。

【2119】 合成化合物**108c.** 向**1.2.** (1.5g，4.98mmol，1.0eq)於甲醇:水(1:1)中之溶液中添加鐵粉(1.3g，24.9mmol，5.0eq)及乙酸(2mL)。在60℃下加熱反應混合物15分鐘。反應完成後，經由矽藻土墊過濾反應混合物且用乙酸乙酯洗滌並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**108c** (1.g，產率：74.03%)。MS (ES): *m/z* 272.32 $[M+H]^+$。



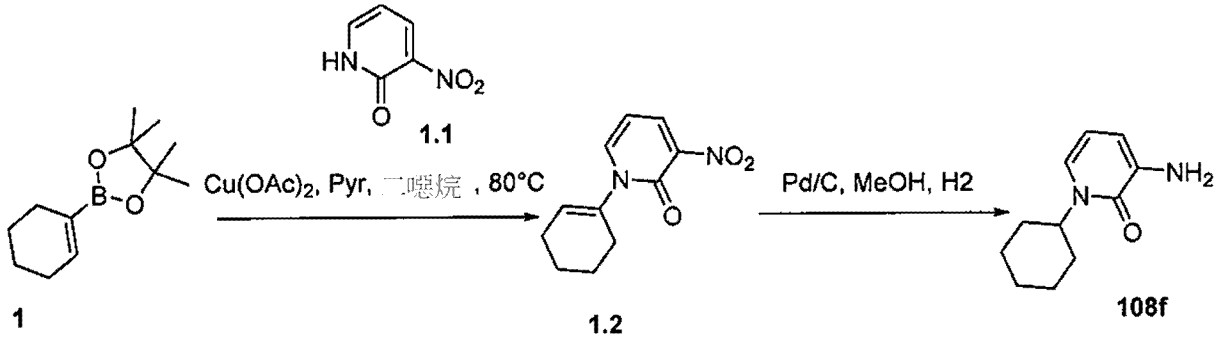
【2120】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (5g，28.65mmol，1.0eq)於乙酸乙酯(45mL)中之溶液中添加鈀/木炭(1g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物2小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**1.1** (1.2g，28.98%)。MS(ES): *m/z* 145.56 $[M+H]^+$。

【2121】 合成化合物**108d.** 向**1.1.** (0.40g，2.77mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(4mL)中之溶液中添加**1.2** (0.57g，3.32mmol，1.2eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(0.76g，5.54mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.09g，0.83mmol，0.3eq)及碘化銅(0.07g，0.41mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**108d** (產率：48.87%)。MS (ES): *m/z*236.66 $[M+H]^+$。



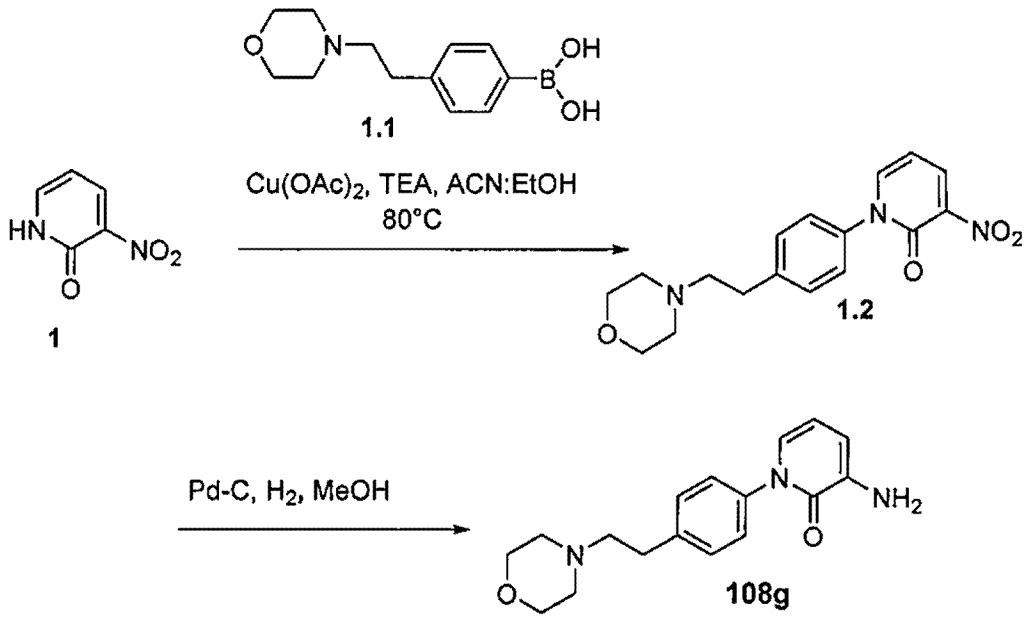
【2122】 合成化合物**108e.** 向**1** (1 g，5.78mmol，1.0eq)及**1.1** (0.814g，6.36mmol，1.1eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀

(1.59g，11.56mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.218g，1.15mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.202g，2.30mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在115℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**108e** (0.480g，37.71%)。MS(ES): *m/z* 221.21 $[M+H]^+$。



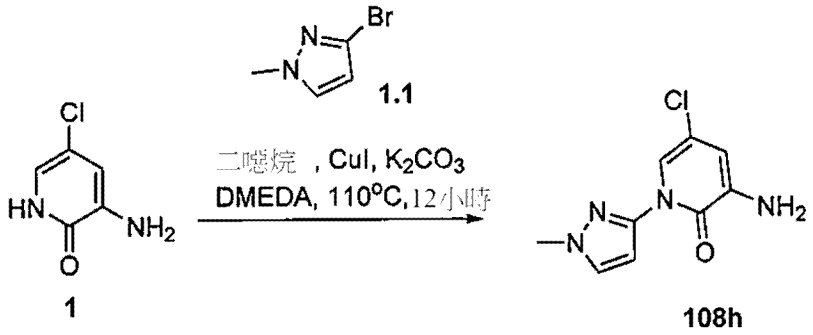
【2123】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.500g，2.4mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(5mL)中之溶液中添加**1.1** (0.673g，4.81mmol，2.0eq)、乙酸銅(0.655g，3.6mmol，1.5eq)及吡啶(2.5mL)。在80℃下攪拌反應混合物1小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土過濾並用甲醇洗滌產物。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用25%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (0.260g，49.14%)。MS(ES): m/z 221.23 [M+H]+。

【2124】 合成化合物**108f.** 向**1.2** (0.260g，0.85mmol，1.0eq)於甲醇(4mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.05g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到**108f** (0.220g，96.92%)。MS(ES): *m/z* 193.26 $[M+H]^+$。

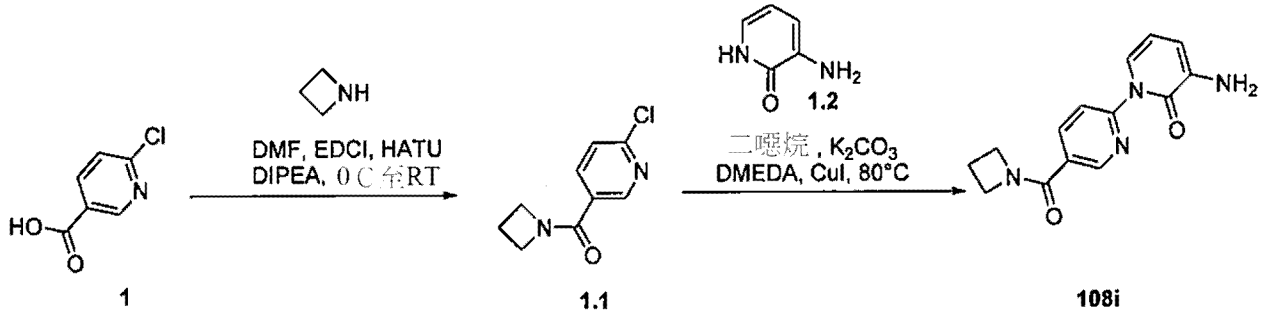


【2125】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (0.250g，1.78mmol，1.0eq)及**1.1** (0.419g，1.78mmol，1.0eq)於乙腈:乙醇(2:1，15mL)中之溶液中添加乙酸銅(0.324g，1.78mmol，1.0eq)及三乙胺(0.5mL，3.56mmol，2.0eq)。在80℃下攪拌反應5小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在0.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.2** (0.162g，27.56%)，MS(ES): *m/z* 330.36 $[M+H]^+$。

【2126】 合成化合物**108g.** 向**1.2** (0.162g，0.491mmol，1.0eq)於甲醇(3ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.040g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**108g** (0.072g，48.90%)。MS (ES): *m/z* 300.37 $[M+H]^+$。



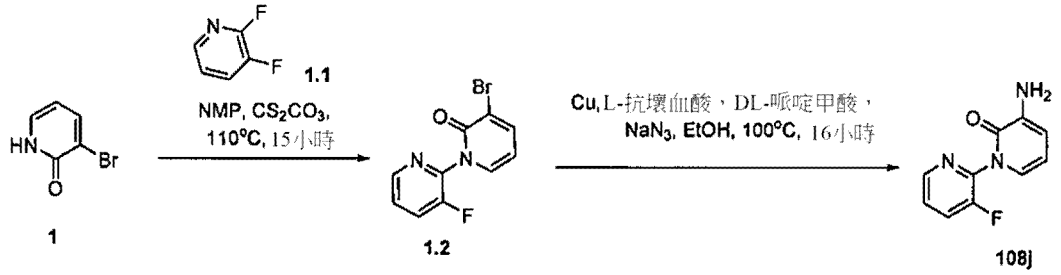
【2127】 合成化合物**108h.** 向**1** (1g，6.92mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加**1.1** (1.6g，10.38mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.9g，13.84mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.24g，2.76mmol，0.4eq)及碘化銅(0.26g，1.38mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**108h** (0.40g，產率：25.74%)。MS (ES): *m/z* 225.65 $[M+H]^+$。



【2128】 合成化合物**1.1.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.1.** (產率：60.09%)。MS (ES): *m/z* 197.63 $[M+H]^+$。

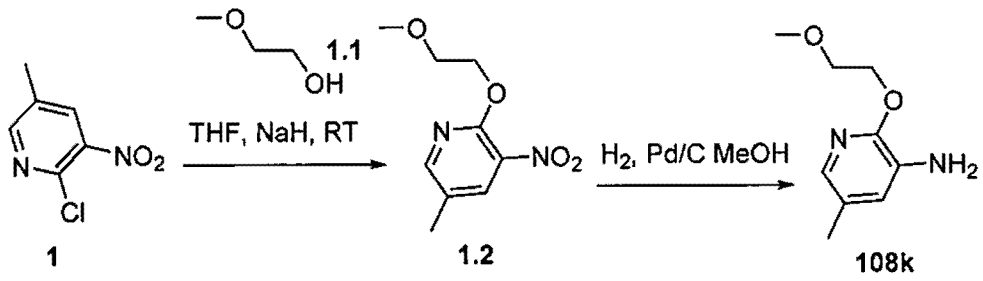
【2129】 合成化合物**108i.** 向**1.1** (0.50g，2.54mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(5mL)中之溶液中添加**1.2** (0.27g，2.54mmol，1.1eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(0.70g，5.08mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.08g，1.01mmol，0.4eq)及碘化銅(0.09g，

0.50mmol，0.2eq)。在80℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**108i** (0.26g，產率：37.83%)。MS (ES): *m/z* 271.29 $[M+H]^+$。



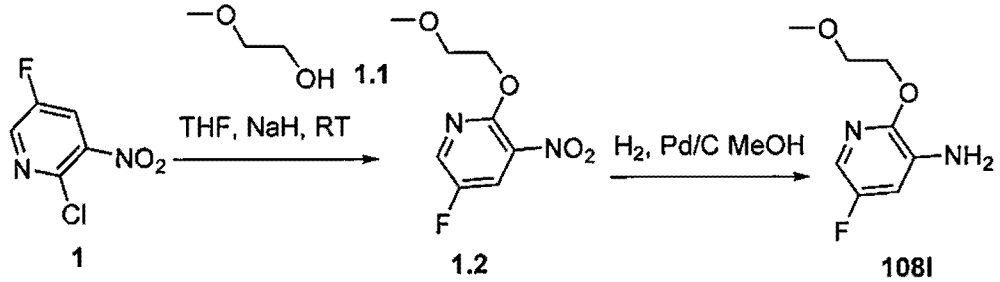
【2130】 合成化合物**1.2.** 向**1** (10g，57.47mmol，1.0eq)於1-甲基吡咯啶-2-酮(240mL)中之溶液中添加**1.1** (7.34g，63.79mmol，1.1eq)，隨後添加碳酸銫(46.81g，143.67mmol，2.5eq)。在110℃下加熱反應混合物15小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至冷水並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用50%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**1.2** (2.6g，16.81%)。MS (ES): *m/z* 269.04 $[M]^+$。

【2131】 合成化合物**108j.** 向**1.2** (2.6g，9.66mmol，1.0eq)於乙醇(26mL)中之溶液中添加銅粉(0.073g，1.15mmol，0.12eq)、L-抗壞血酸(0.34g，1.93mmol，0.2eq)、DL-哌啶甲酸(0.37g，2.89mmol，0.3eq)及疊氮化鈉(2.26g，34.77mmol，3.6eq)。在100℃下加熱反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，將其轉移至冷水並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用55-60%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到**108j** (1.6g，80.70%)。MS (ES): *m/z* 206.29 $[M+H]^+$。



【2132】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (1g，5.79mmol，1eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.166g，11.58mmol，2eq)，隨後添加**1.1** (0.573g，7.53mmol，1.3eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在14%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.550g，44.73%)，MS(ES): *m/z* 213.21 $[M+H]^+$。

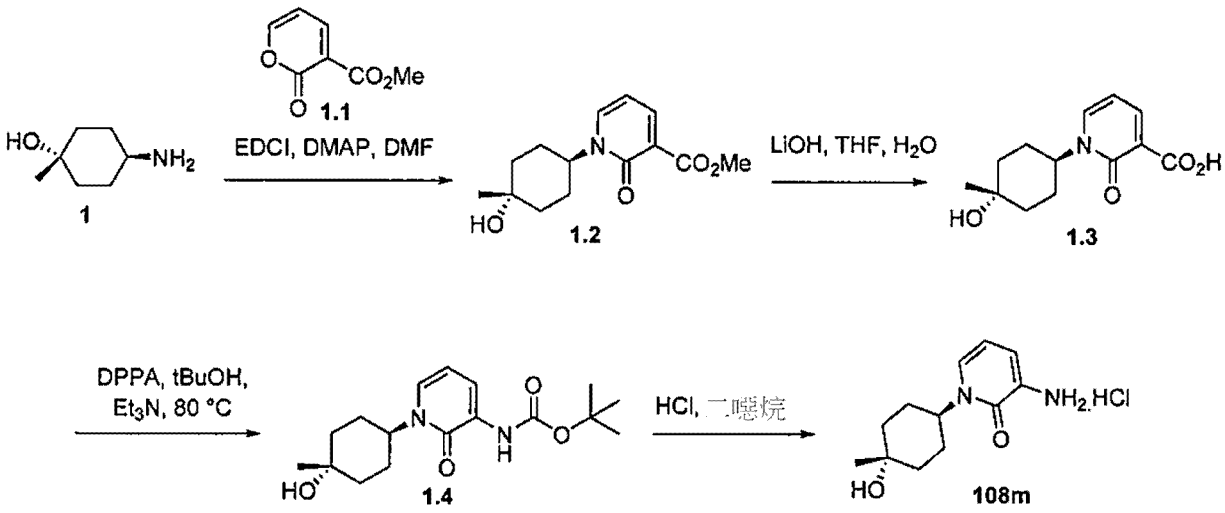
【2133】 合成化合物**108k.** 向**1.2** (0.550g，2.59mmol，1.0eq)於甲醇(6ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.130g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3** (0.420g，88.93%)。MS (ES): *m/z* 183.22 $[M+H]^+$。



【2134】 合成化合物**1.2.** 在氮氣下，向**1** (1g，5.66mmol，1.2eq)於四氫呋喃(20mL)中之冷溶液中添加氫化鈉(0.102g，7.08mmol，1.5eq)，

隨後添加**1.1** (0.360g，4.72mmol，1eq)。在0℃下攪拌反應1小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在8%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.370g，36.26%)，MS(ES): *m/z* 217.17[M+H]$^+$。

【2135】 合成化合物**108l.** 向**1.2** (0.370g，1.71mmol，1.0eq)於甲醇(5ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.120g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物3小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在28%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**108l** (0.180g，56.48%)。MS (ES): *m/z* 187.19 [M+H]$^+$。



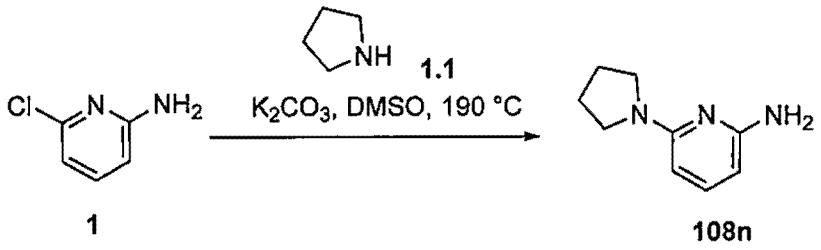
【2136】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.900g，6.97mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(8mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.07g，6.97mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.140g，9.06mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.479g，1.74mmol，0.25eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產

物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2** (0.172g，9.31%)。MS(ES): *m/z* 266.31 $[M+H]^+$。

【2137】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.172g,0.648mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(10mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.272g，6.48mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3** (0.150g，92.08%)。MS(ES): *m/z* 252.12 $[M+H]^+$。

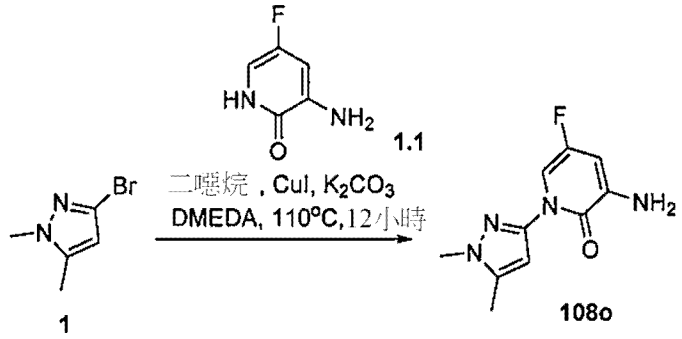
【2138】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.150g，0.596mmol，1.0eq)於第三丁醇(5mL)中之溶液中添加三乙胺(0.102g，1.01mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.212g，0.778mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4** (0.100g，51.96%)。MS(ES): *m/z* 323.41 $[M+H]^+$。

【2139】 合成化合物**108m.** 向**1.4** (0.100g，0.310mmol，1eq)於二噁烷(5mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(4mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**108m** (0.070g，87.22%)。MS(ES): *m/z* 223.41 $[M-HCl]^+$。



1 108n

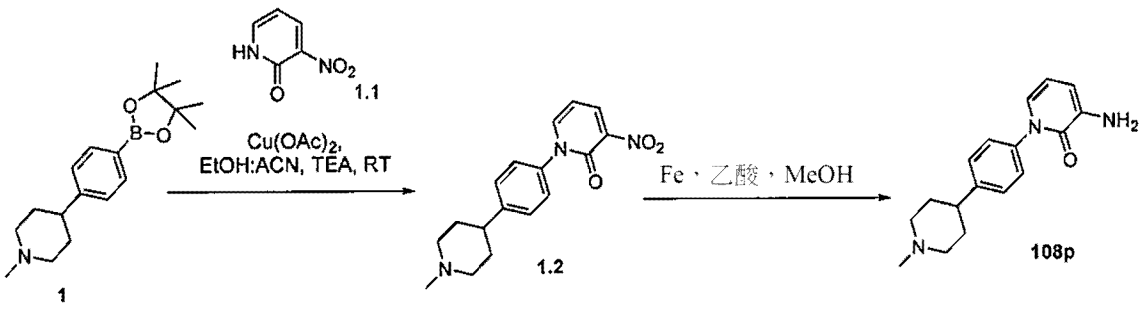
【2140】 合成化合物**108n.** 向**1** (1g，7.77mmol，1.0eq)於二甲基亞碸(10mL)中之溶液中添加**1.1** (1.65g，23.31mmol，3.0eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(3.21g，23.31mmol，3.0eq)。在190℃下加熱反應混合物10小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**108n** (0.400g，產率：31.50%)。MS (ES): *m/z* 164.11 $[M+H]^+$。



1 108o

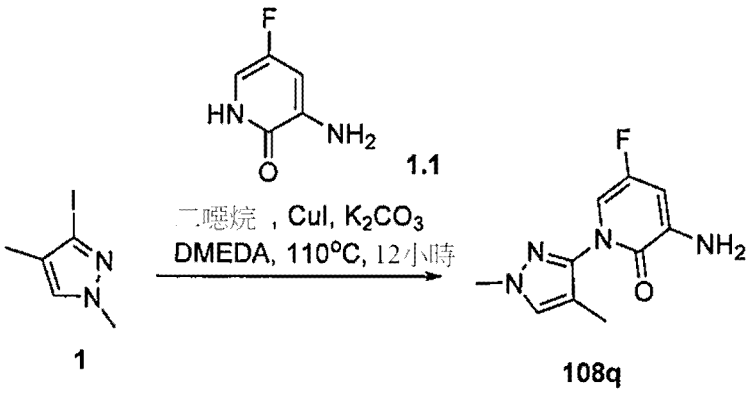
【2141】 合成化合物**108o.** 向**1** (1g，5.71mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加**1.1** (1.8g，8.57mmol，1.5eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.57g，11.42mmol，2.0eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.20g，2.28mmol，0.4eq)及碘化銅(0.216 g，1.14 mmol，0.2eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**108o** (0.550g，產率：43.32%)。MS

(ES): *m/z* 223.10 $[M+H]^+$。

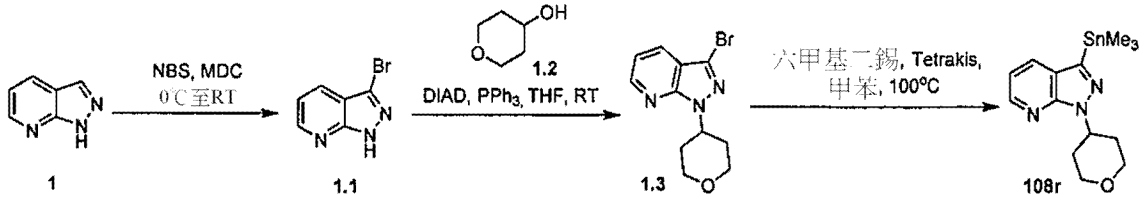


【2142】 合成化合物**1.2**：向**1** (0.5g，1.66mmol，1.0 eq)於乙醇:乙腈(50mL)中之溶液中添加乙酸銅(0.301g，1.66mmol，1.0eq)、**1.1** (0.23g，1.66mmol，1.0eq)及三乙胺(0.46mL，3.32mmol，2.0eq)並在90℃下攪拌16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.2** (0.210g，40.38%)。MS(ES): *m/z* 314.38 $[M+H]^+$。

【2143】 合成化合物**108p**：向**1.2** (0.210g，0.67mmol，1.0eq)於甲醇及乙酸(10mL)中之溶液中添加鐵(0.184g，3.35mmol，5.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物5小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質並用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化。用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**108p** (0.110g，57.92%)。MS (ES): *m/z* 284.38 $[M+H]^+$。



【2144】 合成化合物**108q.** 向**1** (0.8g，3.60mmol，1eq)於1,4-二噁烷(40mL)中之溶液中添加**1.1** (0.599g，4.68mmol，1.3 eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.24g，9.0mmol，2.5eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.079g，0.9mmol，0.25eq)及碘化銅(0.102g，0.54mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**108q** (0.045g，產率：5.62%)。MS (ES): *m/z* 223.10 $[M+H]^+$。

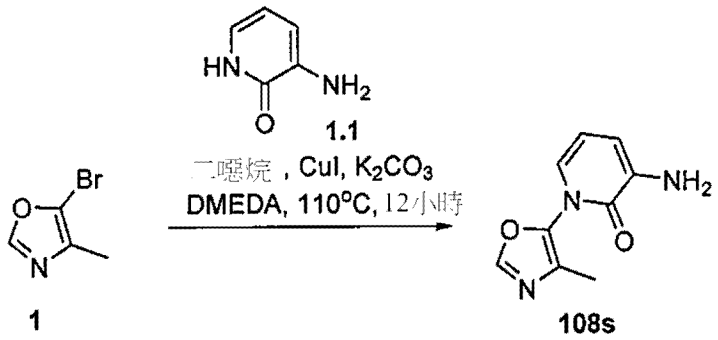


【2145】 合成化合物**1.1.** 在10℃下，在N_2下向**1** (3.0g，25.21 mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(30mL)中之經攪拌溶液中逐份添加*N*-溴代琥珀醯亞胺(4.7g，26.47 mmol，1.05eq)。攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並藉由過濾收集沈澱之固體，充分乾燥，得到**1.1** (3.23g，66%)。MS(ES): *m/z* 198.96 $[M+2H]^+$。

【2146】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，在氬氣下經20分鐘向**1.1**

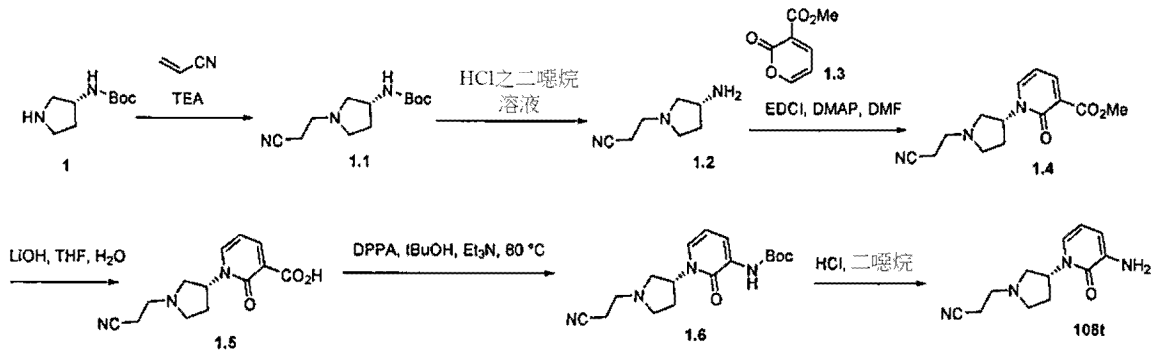
(3.0g，15.15 mmol，1.0eq)、**1.2** (3.1g，30.30 mmol，2.0eq)及三苯基膦(7.9g，30.30 mmol，2.0eq)於無水四氫呋喃(75mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(6.1g，30.30 mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。減壓濃縮反應混合物，得到粗物質。殘餘物藉由管柱層析法進一步純化且化合物在24%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3** (3.0g，70.25%)。MS(ES): *m/z* 283.21 $[M+H]^+$。

【2147】 合成化合物**108r.** 向**1.3** (1.0g，3.54 mmol，1.0eq)及六甲基二錫(4.6g，14.18 mmol，4.0 eq)於甲苯(60mL)中之脫氣溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.410 g，0.35 mmol，0.1eq)並在N_2下，在100℃下加熱反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫藉由管柱層析法，使用6.0%乙酸乙酯/己烷純化，得到純**108r** (0.840g，64.61%)。MS(ES): *m/z* 368.25 $[M+H]^+$。



【2148】 合成化合物**108s.** 向**1** (0.8g，4.93mmol，1eq)於1,4-二噁烷(45mL)中之溶液中添加**1.1** (0.650g，5.91mmol，1.2 eq)。在氬氣氛圍下，使反應混合物脫氣10分鐘，隨後添加碳酸鉀(1.70g，12.32mmol，2.5eq)、N,N-二甲基乙二胺(0.108g，1.23mmol，0.25eq)及碘化銅(0.139g，0.73mmol，0.15eq)。在110℃下加熱反應混合物12小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由

5%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**108s.** (0.37g，產率：39.19%)。MS (ES): *m/z* 192.07 $[M+H]^+$。



【2149】 合成化合物**1.1.** 向**1** (5g，26.88mmol，1.0 eq)於乙醇(50ml)中之溶液中添加丙烯腈(7.1g，134.4mmol，5.0eq)及三乙胺(8.1g，80.64mmol，3.0eq)並在80℃下攪拌2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**1.1.** (4.6g，71.60%)。MS(ES): *m/z* 240.17 [M+H]。

【2150】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (4.6g，19.24mmol，1eq)於二噁烷(35mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(60mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**1.2.** (4.6g，97.17%)。MS(ES): *m/z* 140.11 $[M+HCl]^+$。

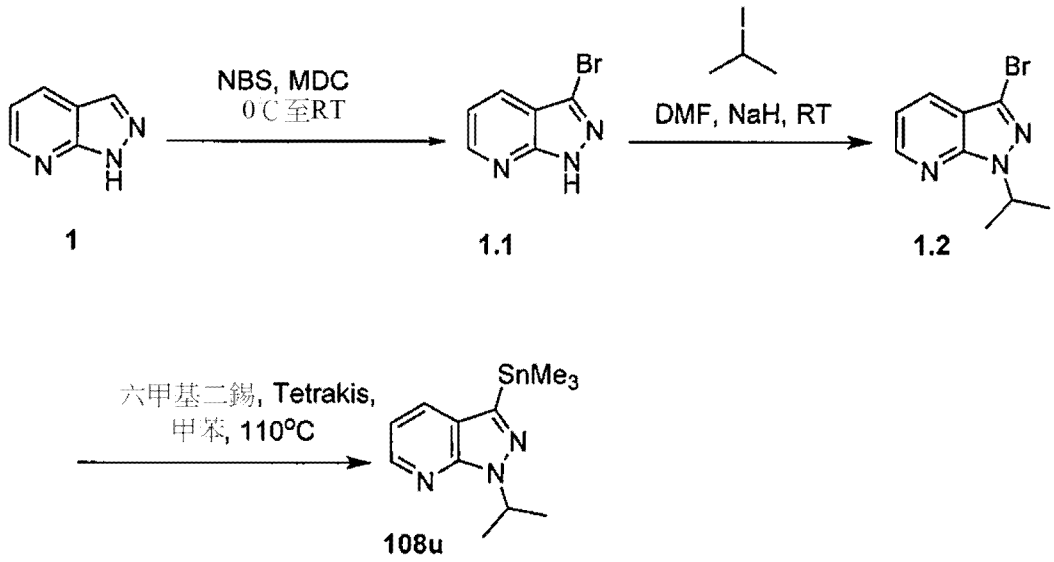
【2151】 合成化合物**1.4.** 向**1.2** (4.6g，33.09mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(45mL)中之冷溶液中添加**1.3** (5.0g，33.09mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(6.6g，43.09mmol，1.3eq)、4-二甲基胺基吡啶(0.807g，6.61mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，

得到**1.4.** (0.945g，10.39%)。MS(ES): *m/z* 276.1[M+H]$^+$。

【2152】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (0.945g， 3.43mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(14mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.823g，34.3mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.5.** (0.650g，72.48%)。MS(ES): *m/z* 262.11 [M+H]$^+$。

【2153】 合成化合物**1.6.** 在氮氣下，向**1.5** (0.650g，2.48mmol，1.0eq)於第三丁醇(12mL)中之溶液中添加三乙胺(0.425g，4.21mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.886g，3.22mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.6.** (0.3g，36.28%)。MS(ES): *m/z* 333.19 [M+H]$^+$。

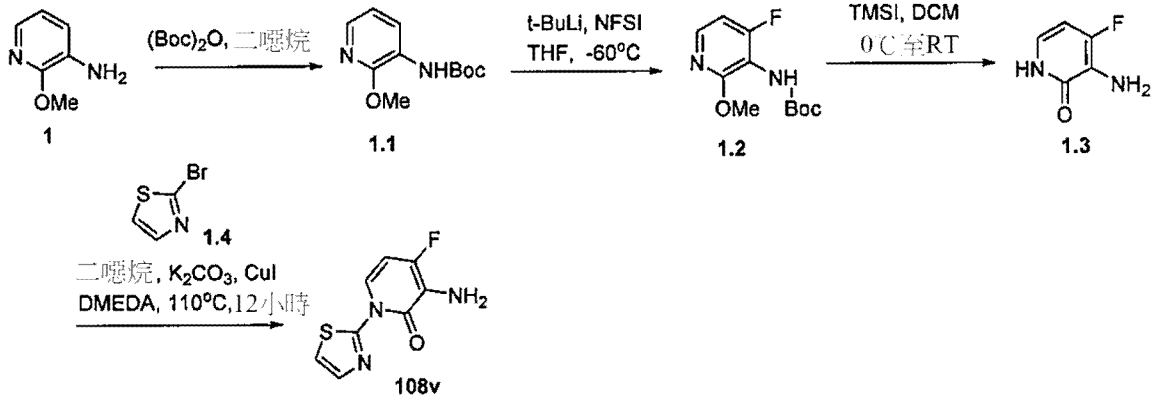
【2154】 合成化合物**108t.** 向**1.6** (0.3g，0.90mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(12mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，將殘餘物與飽和碳酸氫鈉溶液一起攪拌，用二氯甲烷萃取。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**108t.** (0.180g，產率：85.86%)，MS (ES): *m/z* 233.13 [M+H]$^+$。



【2155】 合成化合物**1.1.** 在10℃下，在N_2下向**1** (3.0g，25.21 mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(30mL)中之經攪拌溶液中逐份添加N-溴代琥珀醯亞胺(4.7g，26.47 mmol，1.05eq)。攪拌反應混合物30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並藉由過濾收集沈澱之固體，充分乾燥，得到**1.1** (3.23g，66.00%)。MS(ES): *m/z* 198.96 $[M+2H]^+$。

【2156】 合成化合物**1.2.** 在0℃下，在N_2下向氫化鈉(0.796g，19.89 mmol，1.3eq, 60%分散液)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之經攪拌懸浮液中逐滴添加**1.1** (3.0g，15.30 mmol，1.0eq)於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之溶液。在相同條件下攪拌混合物20分鐘並逐滴添加異丙基碘(3.1g，18.36 mmol，1.2eq)於N,N-二甲基甲醯胺(5mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物14小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法，使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進一步純化，得到純**1.2** (2.46g，67.5%)。MS(ES): *m/z* 240.41 $[M+H]^+$。

【2157】 合成化合物**108u.** 向**1.2** (0.200g，0.83 mmol，1.0eq)及六甲基二錫(1.05g，3.33 mmol，4.0 eq)於甲苯(10mL)中之脫氣溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (0.097g，0.08 mmol，0.1eq)並在N_2下，在100℃下加熱反應混合物1小時。將RM冷卻至室溫，藉由管柱層析法，使用5.0%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑純化，得到純**108u** (0.260g，99.05%)。MS(ES): *m/z* 325.44 $[M+H]^+$。



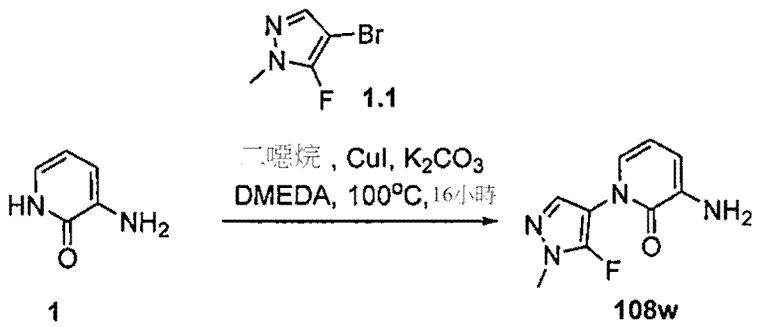
【2158】 合成化合物**1.1.** 在室溫下，在N_2下向**1** (10.0g，80.64 mmol，1.0eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之經攪拌溶液中添加碳酸二第三丁酯(1.595g，11.56mmol，1.2eq)並在100℃下加熱反應混合物14小時。將反應混合物轉移至冷水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.1** (12.0g，66.66%)。MS(ES): *m/z* 225.44 $[M+H]^+$。

【2159】 合成化合物**1.2.** 在-70℃下，在氬氣下經20分鐘向**1.1** (10.0g，44.64 mmol，1.0eq)於無水四氫呋喃(200mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加第三丁基鋰(105mL，1.7 M之戊烷溶液，178.57 mmol，4.0eq)。經40分鐘使反應混合物升溫至-25℃，攪拌10分鐘並將其再冷卻至-70℃。經5分鐘逐滴添加*N*-氟苯磺醯胺(15.0g，47.61 mmol，1.06eq)

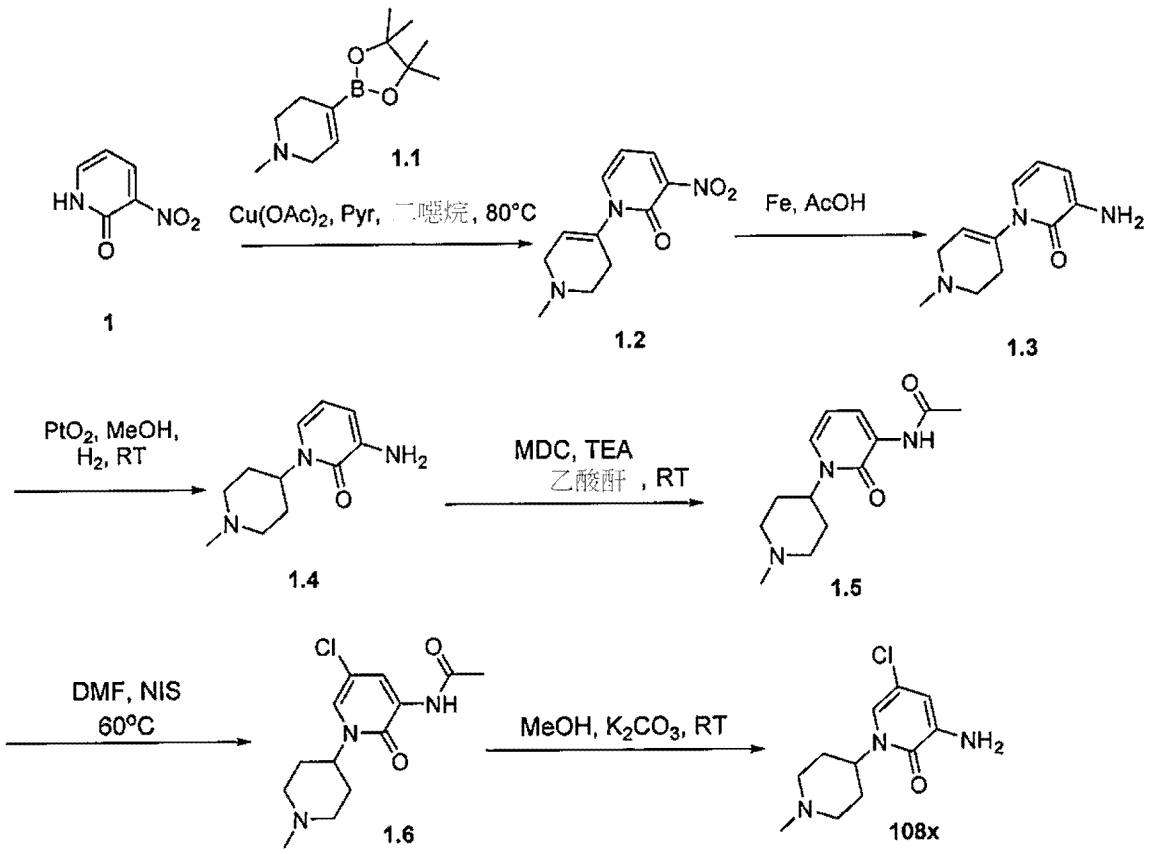
於無水四氫呋喃(50mL)中之溶液且經40分鐘使混合物升溫至-20℃。藉由緩慢添加冷水淬滅反應並用乙酸乙酯萃取產物。合併之有機相經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在4%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (5.2g，48.06%)。MS(ES): *m/z* 243.425 $[M+H]^+$。

【2160】合成化合物**1.3.** 在0℃下，在N_2下向**1.2** (5.0g，20.66 mmol，1.0eq)於二氯甲烷(50mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三甲基矽烷基碘化物(4.6g，22.72 mmol，1.1eq)於二氯甲烷(20mL)中之溶液並在室溫下攪拌反應混合物4小時。減壓蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於二氯甲烷中並添加一些濕硫代硫酸鈉晶體。攪拌混合物直至褐色消失。過濾混合物並用30%乙酸乙酯/己烷洗滌固體殘餘物，充分乾燥，得到**1.3** (1.0g，34.42%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 11.56 (brs, 1H), 6.76-6.72 (t, *J*= 7.2Hz, 1H), 6.24-6.20 (t, *J*= 7.6Hz, 1H), 4.76(s, 2H)。

【2161】合成化合物**108v.** 向**1.3** (0.650g，5.08 mmol，1.0eq)及**1.4** (1.33g，7.62 mmol，1.5eq)於二甲基甲醯胺(16mL)中之脫氣溶液中添加正磷酸鉀(2.15g，10.15 mmol，2.0eq)、碘化亞銅(0.193g，1.02 mmol，0.2eq)及*N,N'*-二甲基乙二胺(0.180g，2.03 mmol，0.4eq)並在N_2下，在90℃下加熱反應混合物4小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾並減壓濃縮濾液，得到殘餘物，藉由管柱層析法進一步純化且化合物在8.5%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**108v** (0.100g，9.35%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.20-8.15 (t, *J*= 7.2Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, *J*= 3.6Hz, 1H), 7.67-7.60 (d, *J*= 3.6Hz, 1H), 6.72-6.67 (t, *J*= 8.4Hz, 1H), 5.41 (s, 2H)。



【2162】 合成化合物**108w.** 向**1.** (0.150g，1.36mmol，1eq)及**1.1** (0.244g，1.36mmol，1eq)於1,4-二噁烷(10mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.371g，2.72mmol，2.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘。添加碘化銅(0.051g，0.272mmol，0.2eq)及1,2-二甲基乙二胺(0.048g，0.544mmol，0.4eq)且反應混合物再用氬氣脫氣5分鐘，隨後在110℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**108w** (0.033g，11.64%)。MS(ES): *m/z* 202.2 $[M+H]^+$。



【2163】 合成化合物**1.2**：向**1.** (10g，71.42mmol，1.0 eq)於1,4-二噁烷(100mL)中之溶液中添加乙酸銅(12.96g，71.42mmol，1.0eq)、**1.1** (15.92g，71.42mmol，1.0eq)及三乙胺(20mL，142mmol，2.0eq)並在80℃下攪拌16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.2** (9g，53.60%)。MS(ES): *m/z* 236.24 $[M+H]^+$。

【2164】 合成化合物**1.3**：向**1.2** (9g，38.13mmol，1.0eq)於乙酸(90mL)中之溶液中添加鐵(10.6g，190.1mmol，5eq)。在室溫下攪拌反應混合物5小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質並用飽和碳酸氫鹽溶液鹼化。用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用乙醚濕磨進一步純化，得到純**1.3** (6g，76.40%)。MS (ES): *m/z* 206.38

$[M+H]^+$。

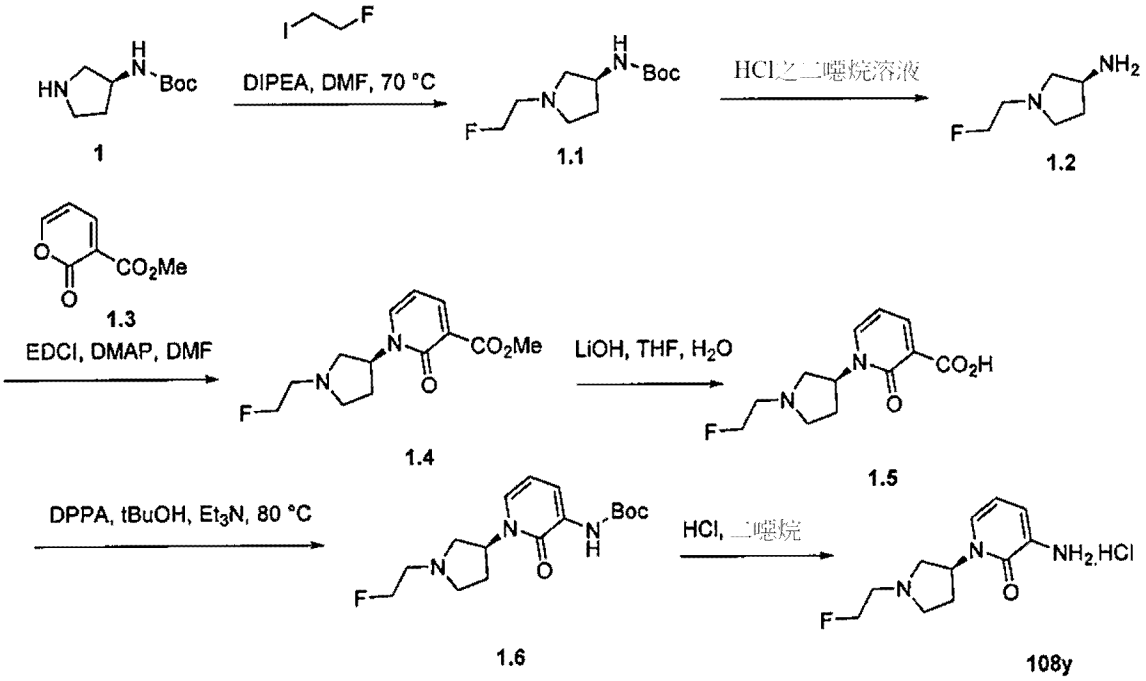
【2165】 合成化合物**1.4**：向**1.3** (6g，29.12mmol，1.0eq)於甲醇(15mL)中之溶液中添加鈀/木炭(0.6g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物5小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**1.4** (5g，82.52%)。MS (ES): *m/z* 208 $[M+H]^+$。

【2166】 合成化合物**1.5**：在0℃下，向**1.4** (5g，24.15mmol，1.0eq)於二氯甲烷(25mL)中之溶液中添加三乙胺(4.8g，48.30mmol，2.0eq)及乙酸酐(12.25g，120mmol，5.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.5** (5.5g，產率：91.45%)。MS (ES): *m/z* 250.5 $[M+H]^+$。

【2167】 合成化合物**1.6**：在0℃下，向**1.5** (5.5g，22.08mmol，1.0eq)於二氯甲烷(50mL)中之溶液中添加N-碘代琥珀醯亞胺(5.9g，26.50mmol，1.2.eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至冰冷的水中並用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由3%甲醇/二氯甲烷進一步純化，得到**1.6** (1.8g，產率：28.75%)。MS (ES): *m/z* 284.5 $[M+H]^+$。

【2168】 合成化合物**108x**：向**1.6** (1.8g，6.3mmol，1.0eq)於甲醇(15mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.75g，12.7mmol，2eq.)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗

滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**108x** (0.8g，50.17%)。MS (ES): *m/z* 242.5 $[M+H]^+$。



【2169】 合成化合物**1.1.** 向**1** (2.0g，10.74mmol，1eq)及1-氟-2-碘乙烷(2.24g，12.89mmol，1.2eq)於N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(4.164g，32.22mmol，3.0eq)並用氬氣脫氣15分鐘，隨後在70℃下加熱6小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.2%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.1** (1.7g，68.15%)。MS(ES): *m/z* 233.30 $[M+H]^+$。

【2170】 合成化合物**1.2.** 向**1.1** (1.2g，7.32mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(25mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，殘餘物用乙醚濕磨，得到**1.2.** (0.9g，93.04%)。MS (ES): *m/z* 133.18 $[M+H]^+$。

【2171】 合成化合物**1.4.** 向**1.2** (0.9g，6.81 mmol，1.0 eq)於N,N-

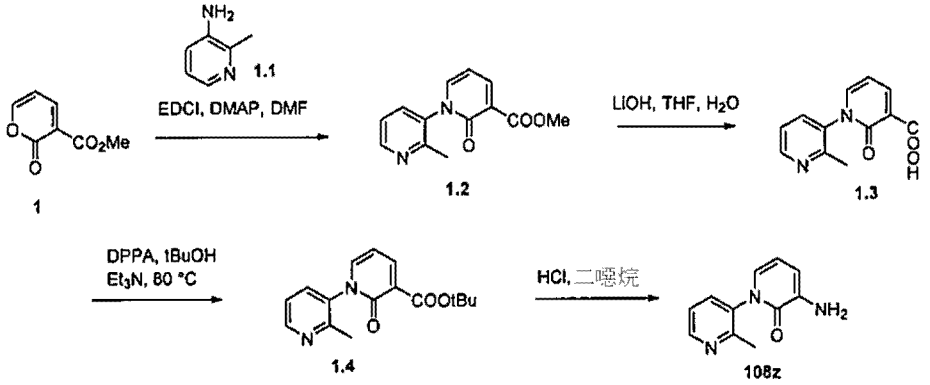
二甲基甲醯胺(10mL)中之冷溶液中添加**1.3** (1.05g，6.81mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.44g，7.57 mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.141g，1.16mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在49%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.4.** (0.37g，20.25%)。MS(ES): *m/z* 269.29 $[M+H]^+$。

【2172】 合成化合物**1.5.** 向**1.4** (0.370g， 1.38mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(6mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.288g，12.0mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.5.** (0.31g，88.42%)。MS(ES): *m/z* 255.26 $[M+H]^+$。

【2173】 合成化合物**1.6.** 在氮氣下，向**1.5** (0.310g，1.22mmol，1.0eq)於第三丁醇(6mL)中之溶液中添加三乙胺(0.210g，2.074mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.436g，1.586mmol，1.3eq)，隨後在85℃下加熱24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.6.** (0.210g，52.93%)。MS(ES): *m/z* 326.38

$[M+H]^+$。

【2174】 合成化合物**108y.** 向**1.6** (0.210g，0.645mmol，1.0eq)中添加4M鹽酸之1,4二噁烷溶液(5mL)並在室溫下攪拌4小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，殘餘物用乙醚濕磨，得到**108y** (0.10g，68.78%)。MS (ES): *m/z* 226.27 $[M+H]^+$。



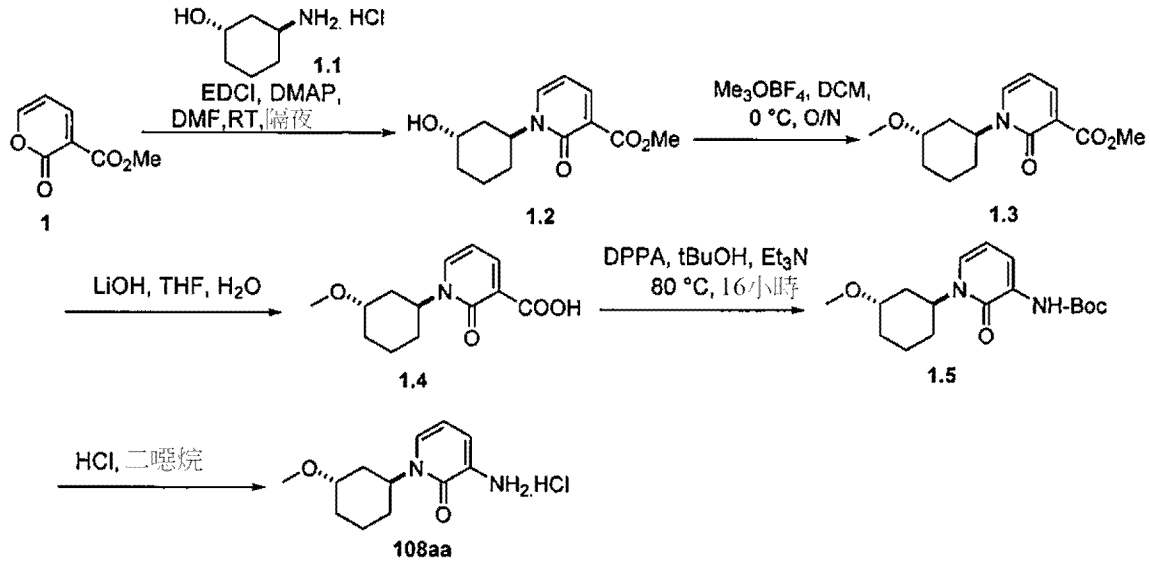
【2175】 合成化合物**1.2.** 向**1** (2.0g，12.97 mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(55mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.40g，12.97 mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物6小時並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.61g，16.86 mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.316g，2.59 mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在49%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到**1.2.** (1.9g，59.94%)。MS(ES): *m/z* 245.09 $[M+H]^+$。

【2176】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (1.9g，7.77mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(90mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.745g，31.08 mmol，4.0eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約

pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純**1.3.** (1.5g，83.76%)。MS(ES): *m/z* 231.07 $[M+H]^+$。

【2177】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3.** (1.5g，6.51mmol，1.0eq)於第三丁醇(30mL)中之溶液中添加三乙胺(1.1g，11.06mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(2.32g，8.46mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱24小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在40%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (1.1g，98.96%)。MS(ES): *m/z* 287.14 $[M+H]^+$。

【2178】 合成化合物**108z.** 向**1.4** (1.1g，3.84mmol，1eq)於二噁烷(10mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**108z.** (0.760g，98.31%)。MS(ES): *m/z* 202.09 $[M+H]^+$。



【2179】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1.0g，6.48mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(15mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.982g，6.48mmol，1.0eq)。

在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.30g，8.42mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.157g，1.29mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (0.4g，29.53%)。MS(ES): *m/z* 252.12 $[M+H]^+$。

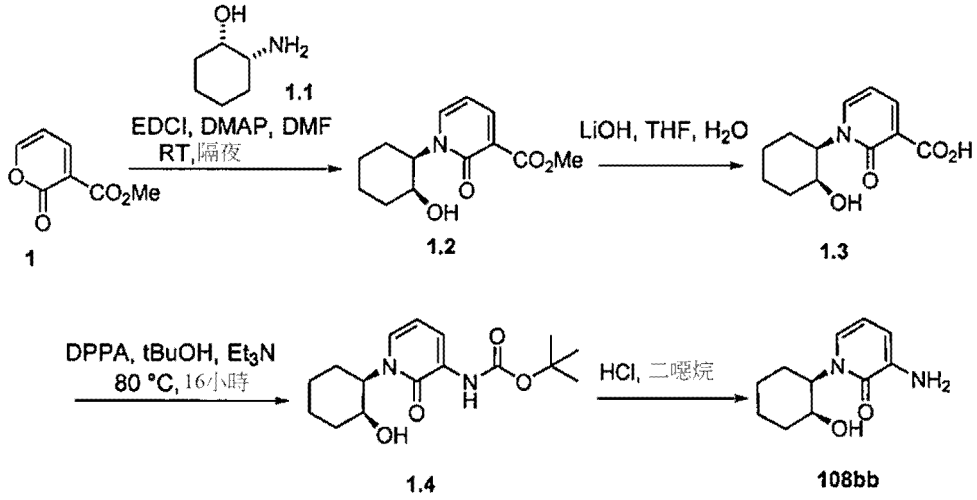
【2180】 合成化合物**1.3.** 在0℃下，向**1.2** (0.4g，1.59mmol，1.0eq)於二氯甲烷(5mL)中之溶液中添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(0.470g，3.18mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.3.** (0.150g，35.52%)。MS(ES): *m/z* 266.13 $[M+H]^+$。

【2181】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (0.150g， 0.56mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(3mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.134g，5.6mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.4.** (0.123g，86.58%)。MS(ES): *m/z* 252.12 $[M+H]^+$。

【2182】 合成化合物**1.5.** 在氮氣下，向**1.4** (0.123g，0.48mmol，

1.0eq)於第三丁醇(3mL)中之溶液中添加三乙胺(0.081g，0.81mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.171g，0.62mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.5.** (0.080g，50.69%)。MS(ES): *m/z* 323.19 $[M+H]^+$。

【2183】 合成化合物**108aa.** 向**1.5.** (0.080g，0.24mmol，1eq)於二噁烷(2mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(5mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**108aa.** (0.060g，93.45%)。MS(ES): *m/z* 259.12 $[M+HCl]^+$。



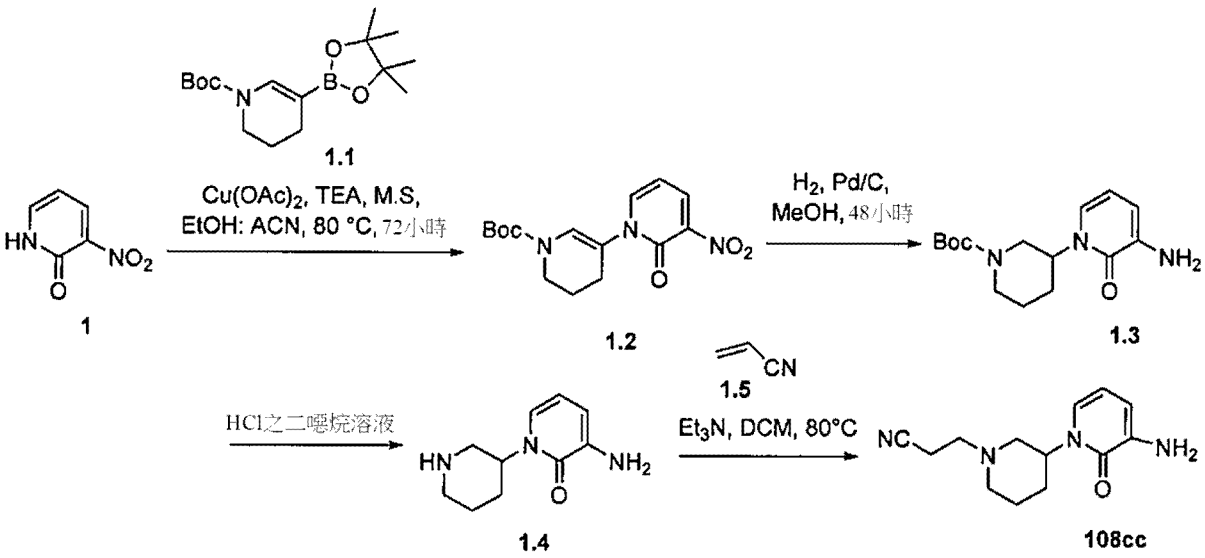
【2184】 合成化合物**1.2.** 向**1** (0.154g，0.99mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(5mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.114g，0.99mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.198g，1.28mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.023g，0.19mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產

物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (0.7g，53.67%)。MS(ES): *m/z* 252.12 $[M+H]^+$。

【2185】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.4g， 1.59mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(4mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.360g，15mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.3g，79.43%)。MS(ES): *m/z* 238.10 $[M+H]^+$。

【2186】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.3g，1.26mmol，1.0eq)於第三丁醇(9mL)中之溶液中添加三乙胺(0.216g，2.14mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(0.448g，1.63mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.160g，41.03%)。MS(ES): *m/z* 309.18 $[M+H]^+$。

【2187】 合成化合物**108bb.** 向**1.4** (0.160g，0.51mmol，1eq)於二噁烷(4mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(8mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**108bb.** (0.1g，92.55%)。MS(ES): *m/z* 209.12 $[M+HCl]^+$。



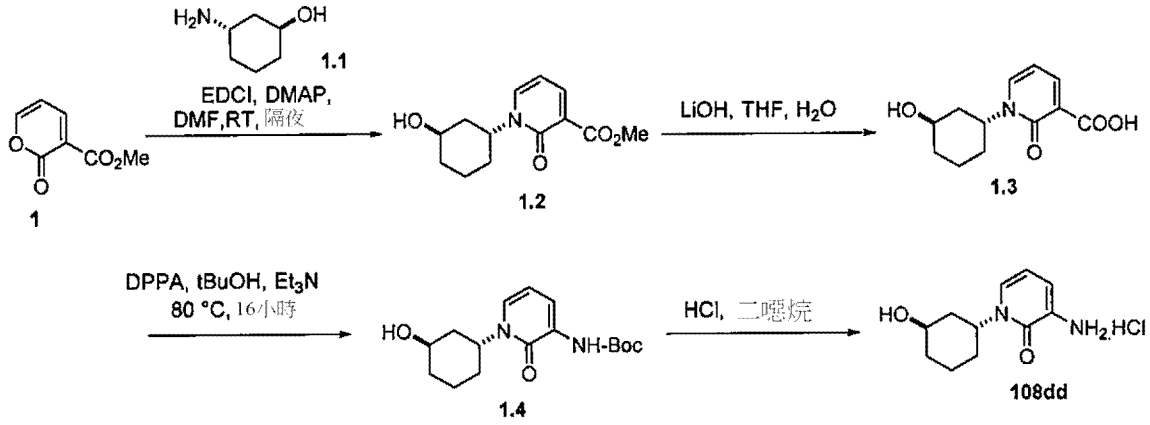
【2188】 合成化合物**1.2.** 向**1** (1.2g，8.09 mmol，1.0eq)及**1.1** (2.5g，8.09 mmol，1.0eq)於乙腈(20mL)及乙醇(4mL)之混合物中之經攪拌溶液中添加乙酸銅(II) (1.3g，8.09 mmol，1.0eq)、三乙胺(1.63g，16.18 mmol，2.0eq)及粉末狀分子篩 (0.500g，4Å)並在80℃下攪拌反應混合物72小時。過濾反應混合物，將水添加至濾液中並用乙酸乙酯萃取。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物。其藉由管柱層析法純化且化合物在10%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.2** (0.700g，26.92%)。MS(ES): *m/z* 3222.42 $[M+H]^+$。

【2189】 合成化合物**1.3.** 在1個氫氣大氣壓下，在室溫下將**1.2** (0.400g，1.24 mmol，1.0eq)及鈀/碳(0.200g，10% w/w，50%水分)於甲醇中之經攪拌混合物氫化1小時。反應混合物經矽藻土過濾並減壓濃縮濾液，得到粗產物。其藉由管柱層析法純化且化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3** (0.300g，82.19%)。MS(ES): *m/z* 294.34 $[M+H]^+$。

【2190】 合成化合物**1.4.** 在0℃下，在N_2下向**1.3** (0.300g，1.02 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加4 M HCl之二噁烷溶液(3 mL)並在室溫下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮反應混合物並用戊

烷濕磨固體殘餘物，得到**1.4**之鹽酸鹽(0.230g，97.95%)。MS(ES): *m/z* 194.44 $[M+H]^+$。

【2191】 合成化合物**108cc.** 向**1.4** (0.180g，0.93 mmol，1.0eq)於乙醇(3 mL)中之經攪拌混合物中添加**1.5** (0.180g，0.93 mmol，5.0eq)，隨後添加三乙胺(0.190g，1.87 mmol，2.0eq)並在80℃下加熱反應混合物5小時。減壓濃縮反應混合物且殘餘物藉由管柱層析法純化且化合物在1.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**108cc** (0.090g，39.21%)。MS(ES): *m/z* 247.34 $[M+H]^+$。



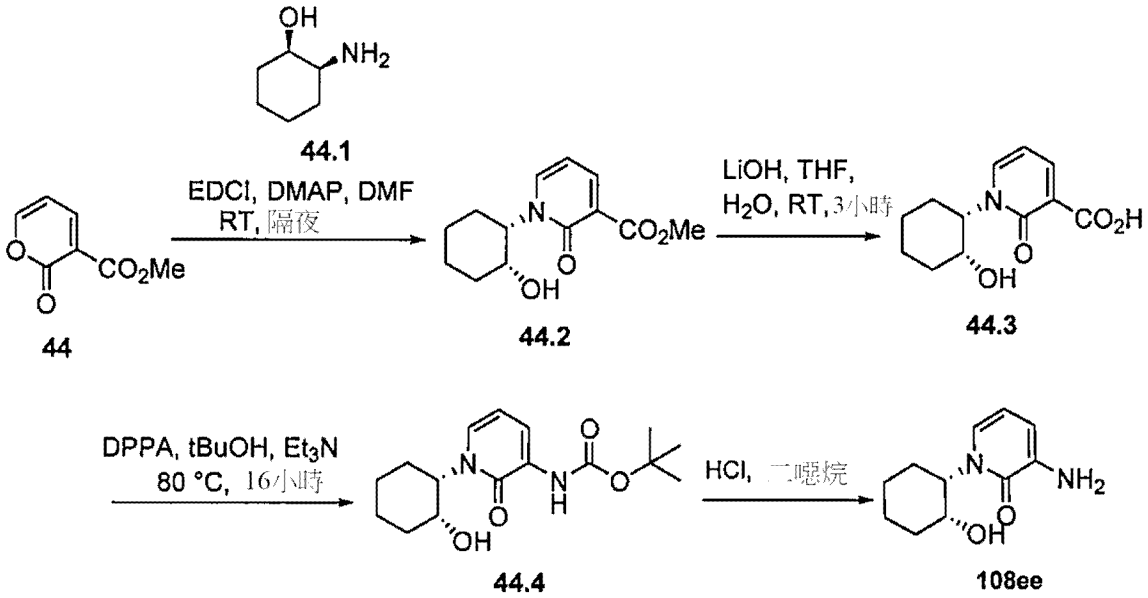
【2192】 合成化合物**1.2.** 向**1.** (1.3g，8.43mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(20mL)中之冷溶液中添加**1.1** (0.969g，8.43mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.69g，10.95mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.204g，1.68mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (0.9g，42.46%)。MS(ES): *m/z* 252.12 $[M+H]^+$。

【2193】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.9g， 3.58mmol，1.0eq)於四氫呋

喃:水(12mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.859g，35.8mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.710g，83.55%)。MS(ES): *m/z* 238.10 $[M+H]^+$。

【2194】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.710g，2.99mmol，1.0eq)於第三丁醇(15mL)中之溶液中添加三乙胺(0.513g，5.08mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(1.0g，3.88mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4.** (0.4g，43.34%)。MS(ES): *m/z* 309.18$[M+H]^+$。

【2195】 合成化合物**108dd.** 向**1.4** (0.4g，1.29mmol，1eq)於二噁烷(6mL)中之冷溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(10mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**108dd.** (0.320g，97.66%)。MS(ES): *m/z* 245.10 $[M+HCl]^+$。



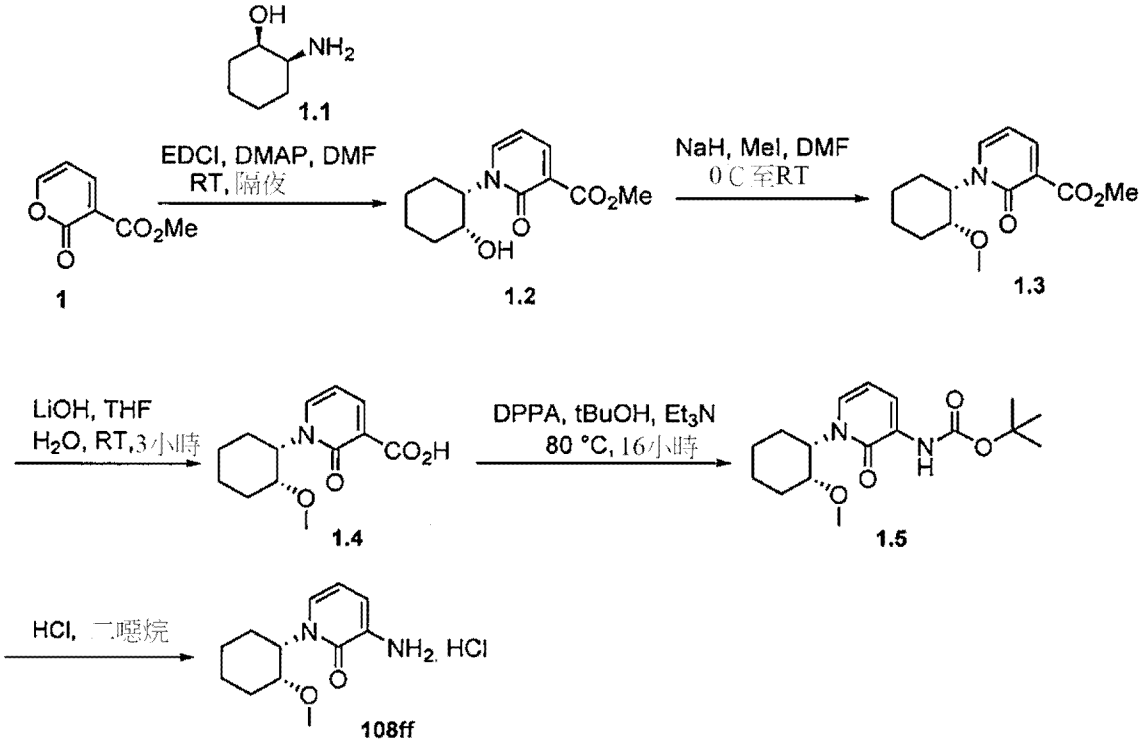
【2196】 合成化合物**44.2.** 在0℃下，在氬氣下向**44.1** (5.0g，32.47 mmol，1.0eq)於*N,N*-二甲基甲醯胺(50mL)中之經攪拌溶液中一次性添加**44** (5.0g，32.47 mmol，1.0eq)，隨後添加二異丙基乙胺(6.3g，48.71 mmol，1.5eq)並在0℃下攪拌反應混合物3小時。在氬氣下，添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(8.1g，42.21 mmol，1.3eq)且接著添加4-二甲基胺基吡啶(1.0g，8.11 mmol，0.25eq)並在室溫下攪拌反應混合物隔夜。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，藉由管柱層析法純化且化合物在1.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**44.2** (4.3g，52.76%)。MS(ES): *m/z* 252.42 $[M+H]^+$。

【2197】 合成化合物**44.3.** 向**44.2** (1.5g，5.98 mmol，1.0eq)於四氫呋喃(45mL)中之經攪拌溶液中添加甲醇(16.5mL)及單水合氫氧化鋰(1.1g，25.71 mmol，4.5eq)於水(22 mL)中之溶液並在室溫下攪拌反應混合物3小時。真空濃縮反應混合物，並在0℃下，藉由緩慢添加1N鹽酸將殘餘物調至pH 3。藉由過濾收集沈澱並乾燥，得到純化合物**44.3** (0.90 g，48.06%)。MS(ES): *m/z* 238.45 $[M+H]^+$。

【2198】 合成化合物**44.4.** 在N_2下，在80℃下將**44.3** (0.90g，3.80

mmol，1.0eq)、第三丁醇(11mL)、疊氮磷酸二苯酯(1.5g，5.32 mmol，1.4 eq)及三乙胺(540 mg，5.32 mmol，1.4eq)之經攪拌混合物加熱18小時。減壓蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水洗滌有機溶液。有機相經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗品。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**44.4** (0.70g，59.82%)。MS(ES): *m/z* 309.45 $[M+H]^+$。

【2199】 合成化合物**108ee.** 在0℃下，在N_2下向**44.4** (0.70g，2.27 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加4 M HCl之二噁烷溶液(5mL)並在室溫下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物，用乙醚濕磨，得到**108ee** (0.40g，72.11%)。MS(ES): *m/z* 209.32 $[M+H]^+$。



【2200】 合成化合物**1.2.** 在0℃下，在氬氣下向**1.1** (5.0g，32.47 mmol，1.0eq)於*N,N*-二甲基甲醯胺(50mL)中之經攪拌溶液中一次性添加**1** (5.0g，32.47 mmol，1.0eq)，隨後添加二異丙基乙胺(6.3g，48.71

mmol，1.5eq)並在0℃下攪拌反應混合物3小時。在氬氣下，添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(8.1g，42.21 mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(1.0g，8.11 mmol，0.25eq)並在室溫下攪拌反應混合物隔夜。減壓濃縮反應混合物且殘餘物藉由管柱層析法純化且化合物在1.9%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.2** (4.3g，52.76%)。MS(ES): *m/z* 252.42 $[M+H]^+$。

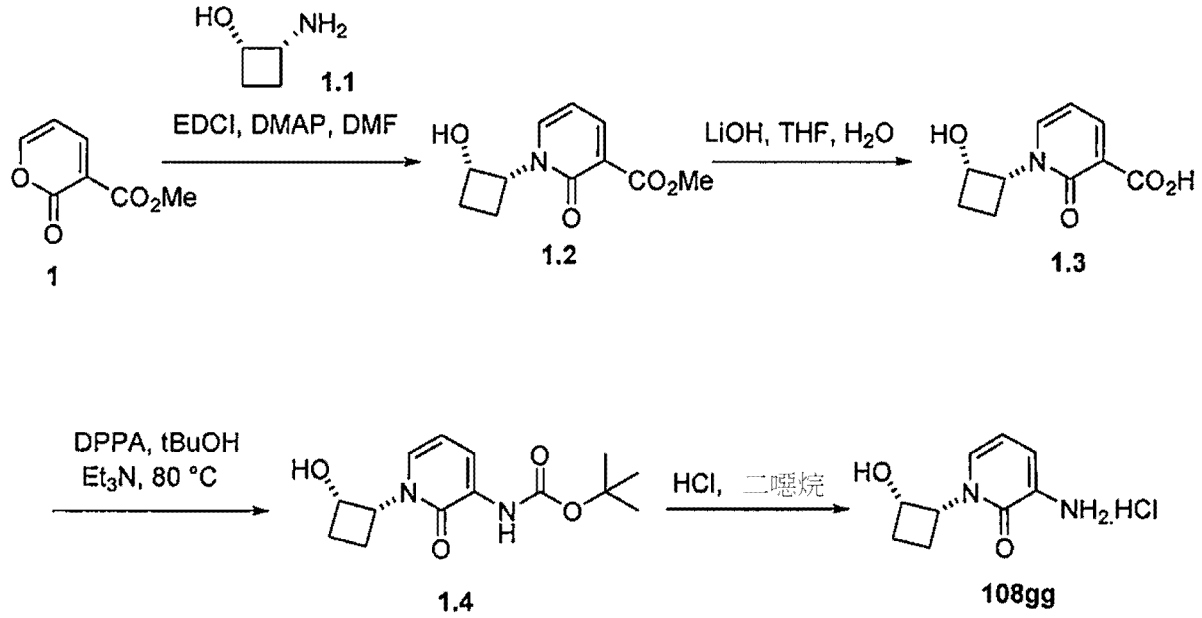
【2201】 合成化合物**1.3.** 在N_2下，在0℃下經10分鐘向**1.2** (4.0g，15.94 mmol，1.0eq)於二甲基甲醯胺(40mL)中之經攪拌溶液中分數小份添加氫化鈉(1.3g，31.88mmol，2.0eq，60%分散液)。在室溫下攪拌15分鐘後，將反應混合物再冷卻至0℃且經10分鐘緩慢逐滴添加碘甲烷(2.9g，20.72 mmol，1.3 eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時且接著用冰水淬滅並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物。其藉由管柱層析法純化且化合物在30%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.3** (2.30g，54.50%)。MS(ES): *m/z* 266.34 $[M+H]^+$。

【2202】 合成化合物**1.4.** 向**1.3** (2.30g，8.68 mmol，1.0eq)於四氫呋喃(70mL)中之經攪拌溶液中添加甲醇(24.5mL)及單水合氫氧化鋰(1.5g，34.72 mmol，4.0eq)於水(35 mL)中之溶液並在室溫下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮反應混合物並在0℃下，藉由緩慢添加1N HCl將殘餘物調至pH 3。藉由過濾收集沈澱並乾燥，得到純化合物**1.4** (1.9 g，87.55%)。MS(ES): *m/z* 252.45 $[M+H]^+$。

【2203】 合成化合物**1.5.** 在N_2下，在80℃下將**1.4** (1.90g，7.57 mmol，1.0eq)、第三丁醇(20mL)、疊氮磷酸二苯酯(2.9g，10.60 mmol，1.4 eq)及三乙胺(1.07g，10.60 mmol，1.4eq)之經攪拌混合物加熱18小

時。減壓蒸發反應混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水洗滌有機溶液。有機相經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗產物。其藉由管柱層析法純化且化合物在1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.5** (1.8g，74.07%)。MS(ES): *m/z* 323.34 $[M+H]^+$。

【2204】 合成化合物**108ff.** 在0℃下，在N_2下向**1.5** (1.8g，5.59 mmol)於二氯甲烷(18 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加4 M HCl之二噁烷溶液(15mL)並在室溫下攪拌反應混合物3小時。減壓濃縮反應混合物並用乙醚濕磨固體殘餘物，得到之鹽酸鹽**108ff** (1.20g，82.75%)。MS(ES): *m/z* 223.64 $[M+H]^+$。



【2205】 合成化合物**1.2.** 向**1** (2.0g，12.97mmol，1.0 eq)於N,N-二甲基甲醯胺(25mL)中之冷溶液中添加**1.1** (1.12g，12.97mmol，1.0eq)。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘並在室溫下再攪拌15分鐘。添加N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.6g，16.86mmol，1.3eq)及4-二甲基胺基吡啶(0.315g，2.59mmol，0.2eq)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。

合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在1.7%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.2.** (1.3g，44.88%)。MS(ES): *m/z* 224.09 $[M+H]^+$。

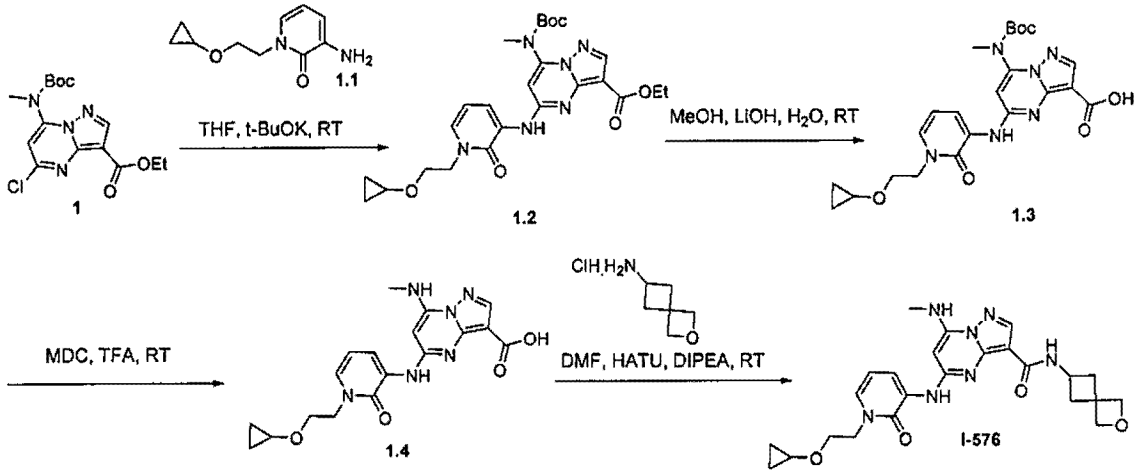
【2206】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (1.3g， 5.82mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(26mL，2: 1)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.3g，58.2mmol，10eq)。在60℃下攪拌反應16小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.1%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.3.** (0.9g，73.87%)。MS(ES): *m/z* 210.07 $[M+H]^+$。

【2207】 合成化合物**1.4.** 在氮氣下，向**1.3** (0.9g，4.30mmol，1.0eq)於第三丁醇(12mL)中之溶液中添加三乙胺(0.738g，7.31mmol，1.7eq)及疊氮磷酸二苯酯(1.5g，5.59mmol，1.3eq)，隨後在80℃下加熱16小時。反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在22%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**1.4** (0.8g，產率：66.34%)。MS(ES): *m/z* 281.15 $[M+H]^+$。

【2208】 合成化合物**108gg.** 向**1.4** (0.8g，2.85mmol，1eq)於二噁烷(14mL)中之冷卻溶液中逐滴添加4N鹽酸之二噁烷溶液(25mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到純**108gg.** (0.650g，97.05%)。MS(ES): *m/z* 217.07 $[M+HCl]^+$。

實例**109**：合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含**N-(2-**氧雜螺**[3.3]**庚**-6-**基**)**胺基羰基之化合物

109.1. 合成**5-((1-(2-**環丙氧基乙基**)-2-**側氧基**-1,2-**二氫吡啶**-3-**基**)**胺基**)-7-(**甲基胺基**)-N-(2-**氧雜螺**[3.3]**庚**-6-**基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺：**(I-576).**



【2209】 合成化合物**1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【2210】 合成化合物**1.2.** 在0℃下，向**1.** (0.6g，1.69mmol，1.0eq)及**1.1** (0.329g，1.69mmol，1.0eq)於四氫呋喃(10mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(3.38mL，3.38mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應30分鐘。反應完成後，將反應混合物轉移至飽和碳酸氫鹽溶液中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在1.6%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.2** (0.550g，63.45%)。MS (ES): *m/z* 513.57 $[M+H]^+$。

【2211】 合成化合物**1.3.** 向**1.2** (0.550g，1.07mmol，1.0eq)於四氫呋喃:水(20mL，2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.44g，10.7mmol，10eq)。在70℃下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得

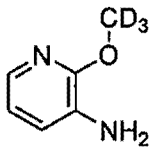
到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH 6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由用己烷濕磨進一步純化，得到純**1.3** (0.400g，76.94%)。MS(ES): *m/z* 485.5 $[M+H]^+$。

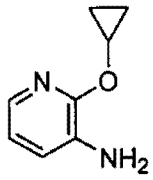
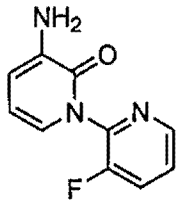
【2212】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序C合成，得到**1.4** (0.3g，94.53%)，MS (ES): *m/z* 385.5 $[M+H]^+$。

【2213】 合成化合物**I-576.**：化合物係使用通用程序A合成，得到**I-576**：(0.05g，32.06%)。MS(ES): *m/z* 480.54 $[M+H]^+$。 LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.91 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 2H), 7.90-7.89(d, *J*=6Hz, 2H), 7.34-7.33 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.23-6.18 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.90-2.89 (d, *J*=3.6Hz, 3H), 2.65-2.63 (d, *J*=8Hz, 3H), 2.08-2.03 (t, *J*=9.6Hz, 2H), 0.40 (bs, 4H)。

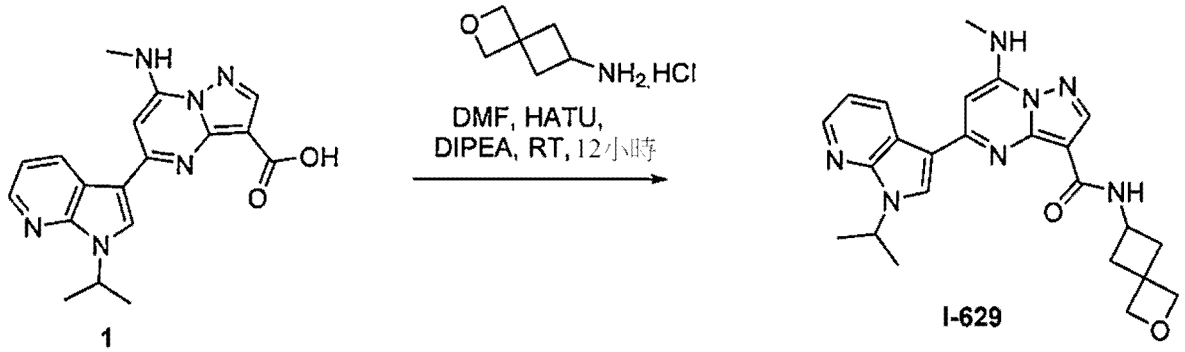
【2214】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表**69**中。亦列出各化合物的對應於以上方案之**1.1**之中間物。

【2215】 表**69**

化合物	中間物	表徵資料
I-417		MS (ES): *m/z* 413.23 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.07%，HPLC純度：98.17%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.97 (s, 1H), 8.23-8.21 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.51 (s, 2H) 4.24-4.18 (m, 1H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.51 (bs, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 1H)。

I-433		MS (ES): *m/z* 436.32[M+H]$^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.66%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.78 (s, 1H), 8.22-8.20 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 3H), 7.03-7.00 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.35 (bs, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.51 (bs, 2H), 1.86-1.83 (t, *J*=2.8Hz, 2H), 0.78-0.71 (m, 4H)。
I-495		MS (ES): *m/z* 491.41 [M+H]$^+$，LCMS純度：95.54%，HPLC純度：96.35%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.05 (s, 1H), 8.52-8.51 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.34-8.33 (d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 6.44-6.41 (t, *J*=14.4Hz, 1H), 6.19 (bs, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H)。

109.2. 合成**5-(1-異丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7-(甲基胺基)-N-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺: (I-629).**

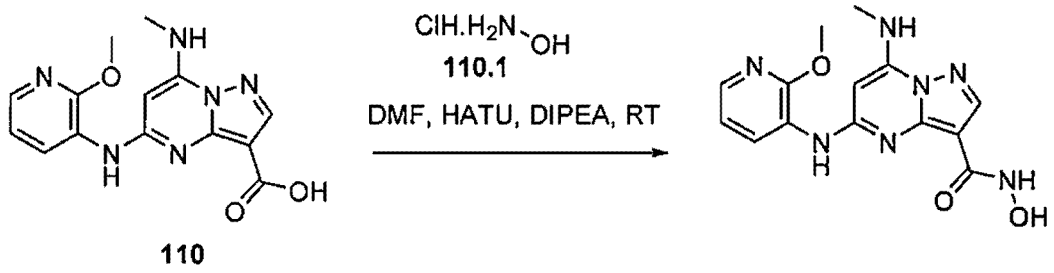


【2216】 合成化合物**1** 化合物係根據**I-653**之實驗方案**實例67**合成(0.12g，75.40%)。MS(ES): *m/z* 351.38 [M+H]$^+$。

【2217】 合成化合物**I-629.**：化合物係使用通用程序A合成，得到**I-629:** (0.035g，32.38%)。MS(ES): *m/z* 446.5 [M+H]$^+$。 LCMS純度：

100%，HPLC純度：96.75%，NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80 (s, 1H), 8.76-8.74 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37-35 (d, *J*=8Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.27(s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.22 (bs, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.13-3.12 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.23-2.21 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 1.60-1.59 (d, *J*=6.4Hz, 6H)。

實例110：N-羥基-5-((2-甲氧基吡啶-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-710).



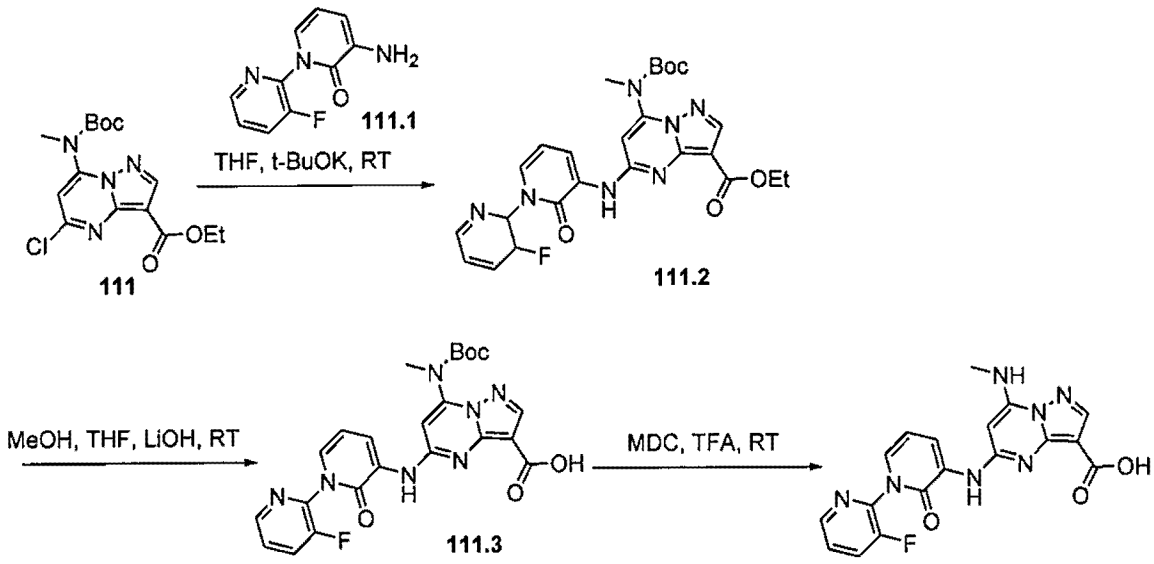
110

I-710

【2218】 合成化合物**1.0** 化合物係根據**實例32**之實驗方案合成，得到**1.0** (產率：71.18%)，MS (ES): *m/z* 315.42 $[M+H]^+$。

【2219】 合成化合物**I-710.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**I-710** (0.04g，27.8%)。MS (ES): *m/z* 330.2 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.99%，HPLC純度：95.28%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (bs, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.96 (s, 4H), 2.89 (s, 4H)。

實例111：5-((3'-氟-2-側氧基-2H-[1,2'-聯吡啶]-3-基)胺基)-7-(甲基胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 (I-893).



I-893

【2220】 合成化合物**111.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**111.** (產率：62.21%)。MS (ES): *m/z* 355.5 $[M+H]^+$。

【2221】 合成化合物**111.1.** 化合物係根據**實例19**之實驗方案合成，得到**111.1.** (產率：80.70%)。MS (ES): *m/z* 206.29 $[M+H]^+$。

【2222】 合成化合物**111.2.** 在0℃下，向**111** (0.2g，0.56mmol，1.0eq)及**111.1** (0.114g，0.56mmol，1.0eq)於四氫呋喃(4mL)中之冷溶液中添加第三丁醇鉀(1M之四氫呋喃溶液) (1.1mL，1.12mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在25%乙酸乙酯/己烷中溶離，得到純**111.2.** (0.136g，45.91%)。MS (ES): *m/z* 526.22 $[M+H]^+$。

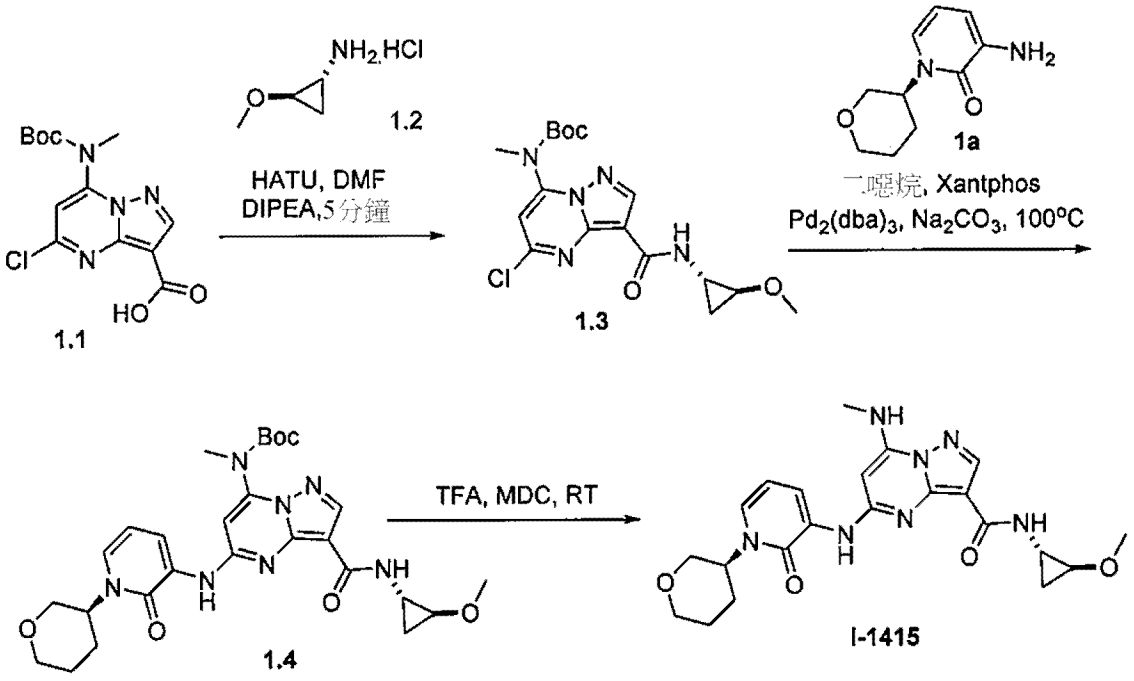
【2223】 合成化合物**111.3.** 向**111.2** (0.136g，0.25mmol，1.0eq)於四氫呋喃:甲醇:水(4mL，2:2:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.025g，2.5 mmol，10eq)。在室溫下攪拌反應3小時。反應完成後，減壓濃縮反應混合物，得到殘餘物。在10℃下向其中添加水並用1N鹽酸酸化以調至約pH

6-6.5。用二氯甲烷萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到**111.3.** (0.096g，74.87%)。MS(ES): *m/z* 496.17 $[M+H]^+$。

【2224】 合成化合物**I-893**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-893** (0.056g，73.11%)，MS (ES): *m/z* 396.27 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.20%，HPLC純度：92.78%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 11.89 (bs, 1H), 9.20-9.19 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.99 (bs, 1H), 8.51 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.35-7.34 (t, *J*=6Hz, 1H), 6.41 (bs, 1H), 6.31 (bs, 1H), 2.89 (bs, 3H)。

實例112：合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含**(2-**甲氧基環丙基**)**胺基羰基之化合物

112.1. 合成**N-(2-**甲氧基環丙基**)-7-(**甲基胺基**)-5-((2-**側氧基**-1-((S)-**四氫**-2H-**哌喃**-3-**基**)-1,2-**二氫吡啶**-3-**基**)**胺基**)**吡唑并**[1,5-a]**嘧啶**-3-**甲醯胺**(I-1415).**



【2225】 合成化合物**1.1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，

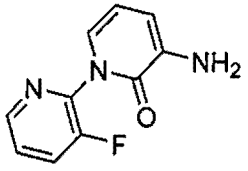
得到**1.1.** (產率：71.67%)。MS (ES): *m/z* 327.08 $[M+H]^+$。

【2226】 合成化合物**1.3.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.3.** (0.640g，52.83%)，MS (ES): 396.14 $[M+H]^+$。

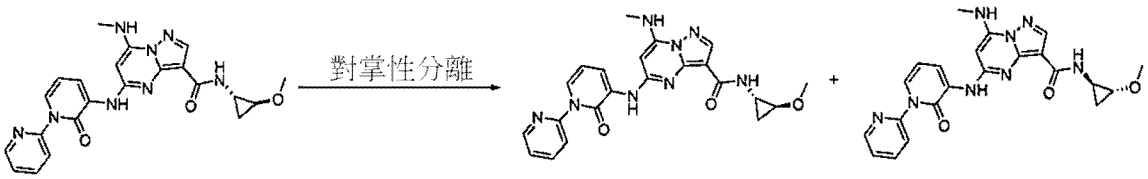
【2227】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.4.** (0.140g，77.00%)，MS (ES): 554.27 $[M+H]^+$。

【2228】 合成化合物**I-1415**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1415** (0.028g，85.45%)，MS (ES): 454.57 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.79%，HPLC純度：98.58%，對掌性HPLC純度：48.78%，50.56%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17-8.16 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.67-7.66 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.51-7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.31-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 3.82 (bs, 2H), 3.75-3.70 (t, *J*=8.4Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.17-3.16 (d, *J*=5.2Hz, 3H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.23 (bs, 2H)。

【2229】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表中。亦列出各化合物的對應於以上方案之**1a**之中間物。

化合物	中間物	表徵資料
I-1413		MS (ES): 465.47 $[M+H]^+$ LCMS純度：95.34%，HPLC純度：95.02%，對掌性HPLC純度：50.27%，48.68%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.33-8.31 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-8.05 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.44-7.43 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.46-6.43 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.39-4.38 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 0.56 (bs, 1H)。

112.2.對掌性分離



【2230】 合成化合物**I-1286**及**I-1287.** 使用管柱(CHIRAL PAK AD-H 250×4.6 mm, 5μ) 0.1% DEA_MEOH (70-30)分離**I-1412**之異構體(0.12g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純**FR-a** (0.035g)。MS(ES): *m/z* 447.61 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.11%，對掌性HPLC純度：99.01%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.31-8.29 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.87-7.85 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.73-7.71 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 6.45-6.41 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.29 (s, 4H), 3.12-3.11 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.09-1.04 (m, 1H), 0.57-0.56 (m, 1H)。

【2231】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純**FR-b** (0.035g)。MS(ES): *m/z* 447.56 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.11%，對掌性HPLC純度：99.43%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.67-8.66 (d, *J*=4.0Hz, 1H), 8.31-8.29 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.97-7.96 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 7.87-7.85 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.73-7.71 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 6.45-6.41 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.29 (s, 4H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.0Hz, 3H), 1.09-1.07 (m, 1H), 0.57-0.56 (m, 1H)。

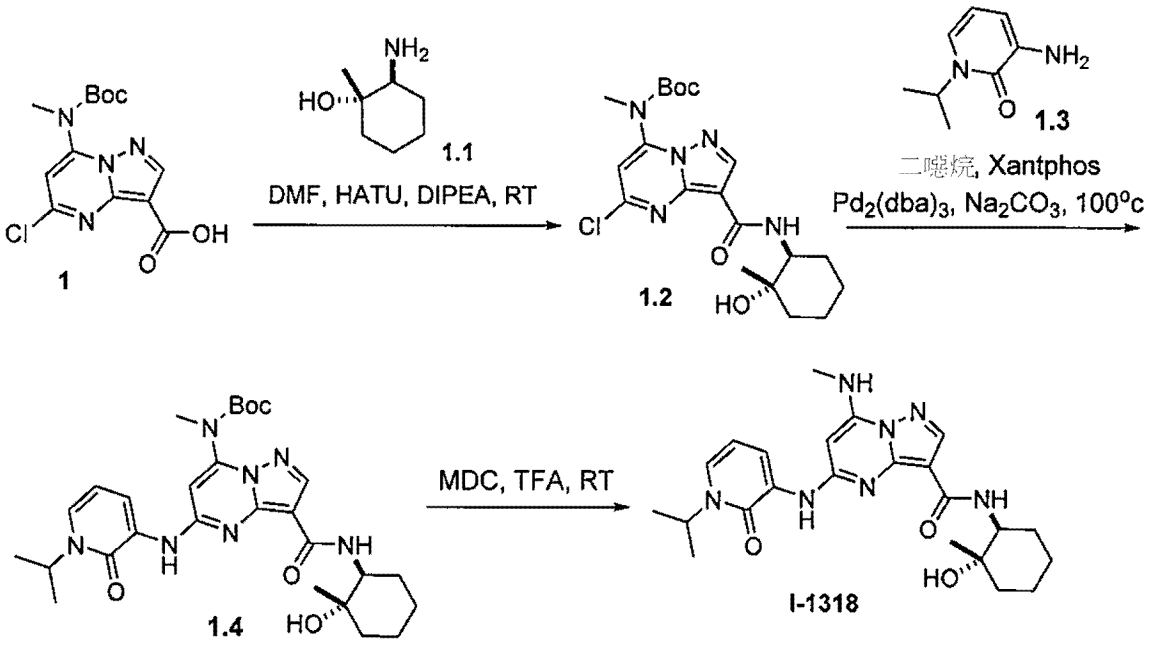
【2232】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表中。

化合物	異構體	表徵資料
I-1413 (當7位之甲基胺基經 Boc 保護時對掌性分離，隨後移除 Boc)	**I-1311** **I-1312**	FR-a：MS (ES): *m/z* 465.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.70%，HPLC純度：95.40%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 8.33-8.31 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-8.08 (t, *J*=8.2Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.76-7.75 (t, *J*=4Hz, 1H), 7.72-7.70 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.45-7.43 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.47-6.45 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.38-4.37 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, J=4Hz, 3H), 0.58-0.57 (t, *J*=3.6Hz, 1H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 464.46 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.09%，HPLC純度：95.55%，對掌性HPLC：98.41%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 8.33-8.31 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-8.08 (t, *J*=8.2Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, *J*=4Hz, 1H), 7.76-7.75 (t, *J*=4Hz, 1H), 7.72-7.70 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.45-7.43 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.47-6.45 (t, *J*=7.8Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.38-4.37 (d, *J*=4Hz, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.91-2.90 (d, J=4Hz, 3H), 0.58-0.57 (t, *J*=3.6Hz, 1H)。
I-1414 (當7位之甲基胺基經 Boc 保護時對掌性分離，隨後移除 Boc)	**I-1269** **I-1270**	FR-a：MS (ES): 454.82 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：98.93%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.67-7.66 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.31-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.87 (bs, 1H), 3.82 (bs, 2H), 3.58-3.53 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.06 (bs, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.96 (bs, 1H), 1.76 (bs, 2H), 1.23 (bs, 1H), 1.06-1.04 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 0.51 (bs, 1H)。 FR-b：MS (ES): 454.82 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：95.77%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.67-7.66 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.50-7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.31-6.28 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.87 (bs, 1H), 3.82 (bs, 2H), 3.59-3.54 (t, *J*=10Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.06 (bs, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.96 (bs, 1H), 1.76 (bs, 2H), 1.23 (bs, 1H), 1.06-1.04 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 0.52 (bs, 1H)。

實例113：合成在吡唑并[1,5-a]嘧啶之3位包含N-(2-羥基-2-甲基環己基)

胺基羰基之化合物.

113.1. 合成**I-1318**



【2233】 合成化合物**1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1**。**MS** (ES): *m/z* 327.08 $[M+H]^+$。

【2234】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.055g，41.05%)，MS (ES): 438.19 $[M+H]^+$。

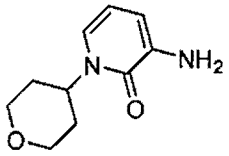
【2235】 合成化合物**1.3.** 化合物係根據**中間物**之實驗方案合成，得到**1.3.** (產率：82.29%)，MS (ES): *m/z* 153.10 $[M+H]^+$。

【2236】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.4.** (0.130g，68.55%)，MS (ES): 554.30 $[M+H]^+$。

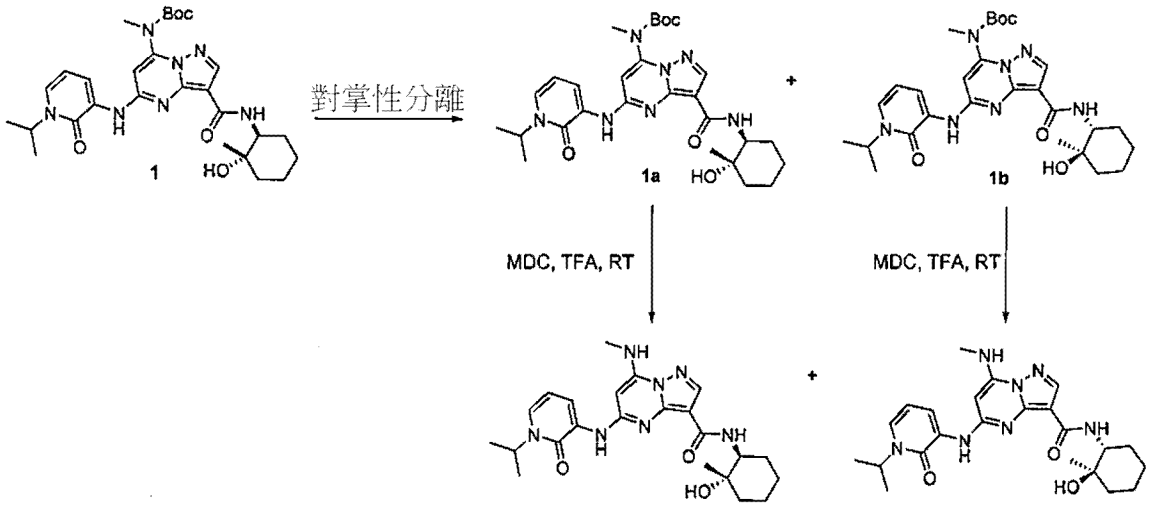
【2237】 合成化合物**I-1318**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1318** (0.021g，85.45%)，MS (ES): 454.41 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：48.38%，51.62%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15-8.14 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.44-7.42

(d, *J*=5.6Hz, 1H), 6.31-6.27 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.92 (bs, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 1.88 (bs, 1H), 1.61 (bs, 3H), 1.58 (bs, 1H), 1.44 (bs, 1H), 1.35-1.33 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.23 (s, 2H), 1.01(s, 3H)。

【2238】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表中。亦列出各化合物的對應於以上方案之**1.3**之中間物。

化合物	中間物	表徵資料
I-1315		MS (ES): 496.82 $[M+H]^+$ LCMS純度：97.27%，HPLC純度：98.85%，對掌性HPLC：47.73%，49.72%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.81 (s, 1H), 8.22-8.21 (d, *J*=2.8Hz, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.94-7.92 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.55-7.53 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.47-7.46 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.31-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.99 (bs, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.99 (bs, 2H), 3.92 (bs, 1H), 3.86-3.84 (t, *J*=5.2Hz, 1H), 3.53-3.48 (t, *J*=11.6Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.61 (bs, 4H), 1.41 (bs, 2H), 1.33 (bs, 2H), 1.22 (bs, 2H), 1.03 (s, 3H)。

113.2. 對掌性分離.



【2239】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-1318**之實驗方案合成，得到**1.** (產率：66.66%)。MS (ES): *m/z* 554.58 $[M+H]^+$。

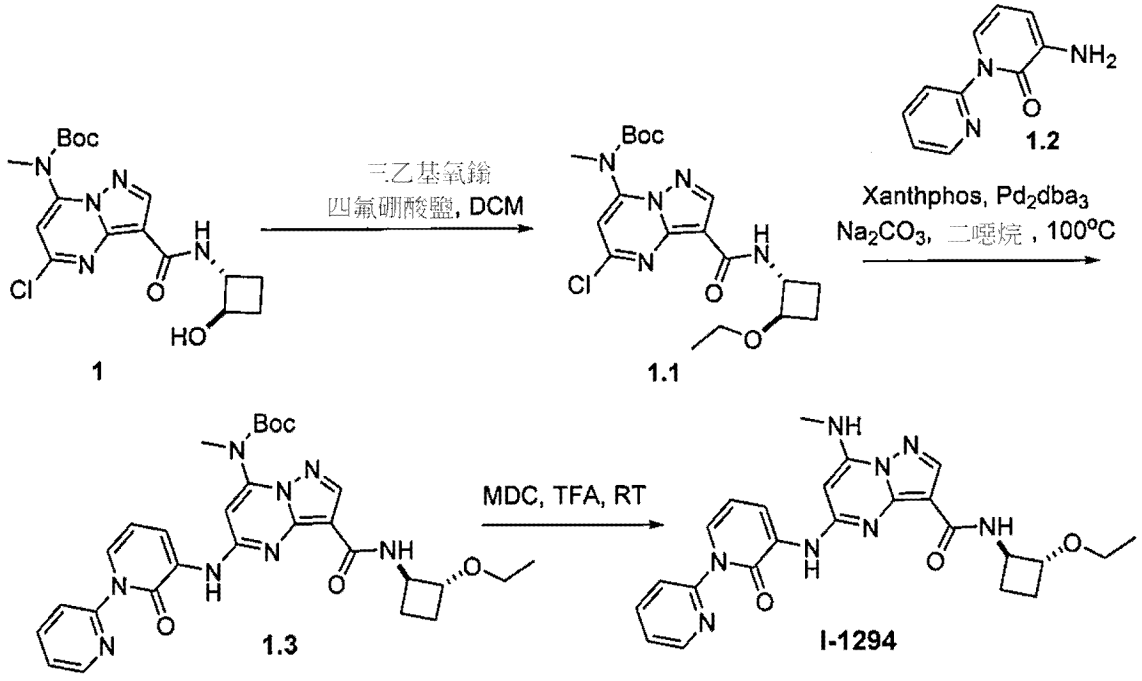
【2240】合成化合物**1a**及**1b.** 使用管柱CHIRALCEL OX-H (250mm*4.6mm, 5μ)且以0.1% DEA_HEX_IPA-CAN (70-30)作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**1**之異構體(0.110g)，得到純溶離份-1(FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純**1a** (0.040g)。MS(ES): 554.58 $[M+H]^+$。 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純**1b** (0.042g)。MS(ES): *m/z* 554.58 $[M+H]^+$。

【2241】合成化合物**I-1276**及**I-1277**：化合物係使用通用程序C合成，得到FR-a (0.021g) MS (ES): *m/z* 454.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.09%，HPLC純度：99.22%，對掌性HPLC：98.66%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.45-7.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.32-6.30 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.62-1.60 (d, *J*=8Hz, 3H), 1.45-1.42 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 1.36-1.34 (d, *J*=7.8Hz, 9H), 1.02 (s, 3H)。

及FR-b (0.024g) MS (ES): *m/z* 454.42 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：99.75%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.83 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.45-7.43 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.32-6.30 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4Hz, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.62-1.60 (d, *J*=8Hz, 3H), 1.45-1.42 (d, *J*=10.8Hz, 1H), 1.36-1.34 (d, *J*=7.8Hz, 9H), 1.02 (s, 3H)。

實例**114**：合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含**N-(2-**乙氧基環丁基**)**胺基羰基之化合物

114.1. 合成**I-1294**



【2242】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-705**之實驗方案合成，得到**1.** (產率：45.44%)，MS (ES): *m/z* 396.84 $[M+H]^+$。

【2243】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (0.135g，0.34mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(3mL)中之冷溶液中添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(0.1g，0.68mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在2.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.1.** (0.045g，31.13%)。MS(ES): *m/z* 424.17 $[M+H]^+$。

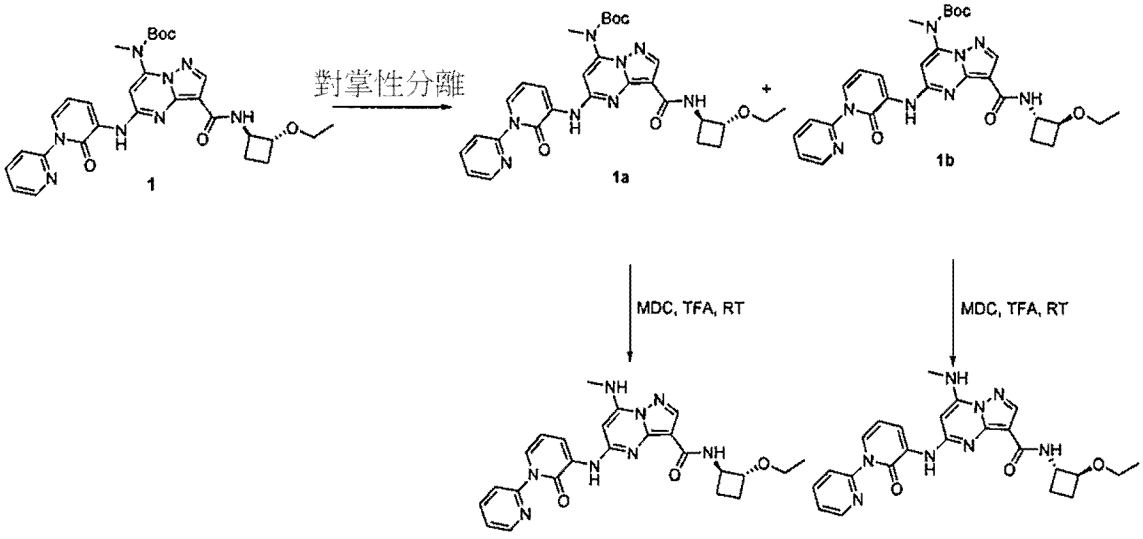
【2244】 合成化合物**1.2.** 化合物係根據**中間物**之實驗方案合成，得到**1.2.** (產率：58.82%)，MS (ES): *m/z*188.20 $[M+H]^+$。

【2245】 合成化合物**1.3.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.3.**

(0.125g，73.77%)，MS (ES): 575.27 $[M+H]^+$。

【2246】 合成化合物**I-1294**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1294** (0.020g，80.73%)，MS (ES): 475.57 $[M+H]^+$ LCMS純度：95.42%，HPLC純度：95.00%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.06 (s, 1H), 8.67-8.65 (d, *J*=4.4Hz, 1H), 8.35-8.33 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.87-7.85 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.64-7.62 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 6.47-6.43 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 2.54-3.47 (m, 2H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.09-1.06 (t, *J*=6.8Hz, 3H)。

114.2.對掌性分離



【2247】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-1294**之實驗方案合成，得到**1.** (產率：73.77%)，MS (ES): 575.27 $[M+H]^+$。

【2248】 合成化合物**1a**及**1b.** 使用管柱CHIRALPAK OX-H (250mm*4.6mm, 5μ)且以DEA_HEX_IPA- ACN (70-30)_作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**1**之異構體(0.1g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純**1a.** (0.038g)。MS(ES):

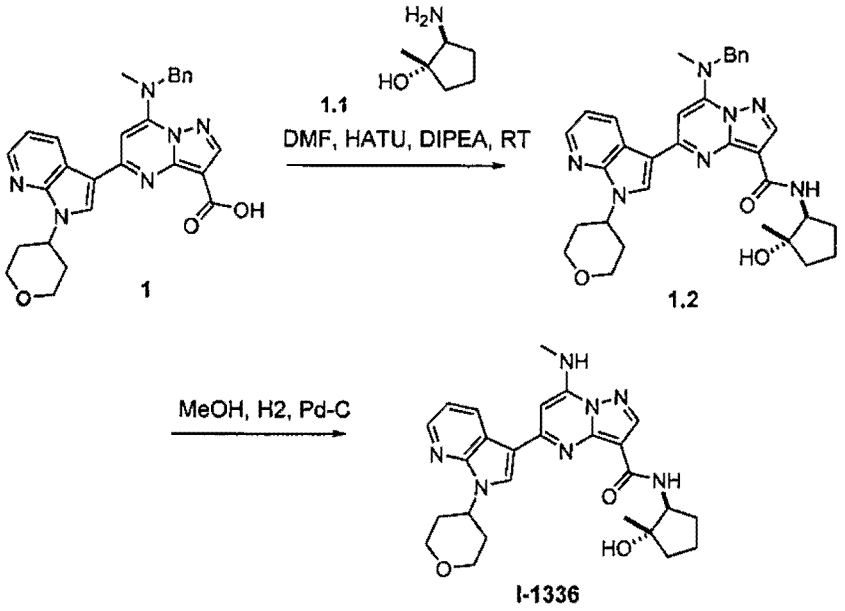
m/z 575.27 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純**1b.** (0.037g)。MS(ES): *m/z* 575.27 $[M+H]^+$。

【2249】合成化合物**I-1231**及**I-1232**：化合物係使用通用程序C合成，得到FR-a (0.024g，產率：76.48%)，MS (ES): 475.61 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.28%，對掌性HPLC：100%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.04 (s, 1H), 8.65-8.64 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.34-8.32 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11-8.04 (m, 2H), 7.97-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.86-7.84 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 6.46-6.42 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.35-4.31 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 1H),1.08-1.05 (t, *J*=6.8Hz, 3H)。

及FR-b (0.037g，產率：78.55%)，MS (ES): 475.66 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.00%，對掌性HPLC：98.91%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：9.05 (s, 1H), 8.65-8.64 (d, *J*=3.6Hz, 1H), 8.34-8.32 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11-8.04 (m, 2H), 7.98-7.97 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.86-7.84 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.63-7.61 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 6.46-6.42 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.35-4.31 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 1H),1.08-1.05 (t, *J*=6.8Hz, 3H)。

實例115：合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含**N-(2-**羥基**-2-**甲基環戊基**)**胺基羰基之化合物

115.1. 合成**I-1336**



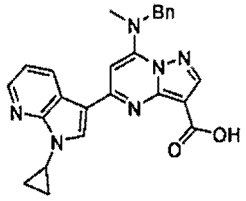
【2250】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-1048**之實驗方案合成，得到**1.** (產率：98.76%)，MS (ES): *m/z* 483.21 $[M+H]^+$。

【2251】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.150g，62.43%)，MS (ES): 580.30 $[M+H]^+$

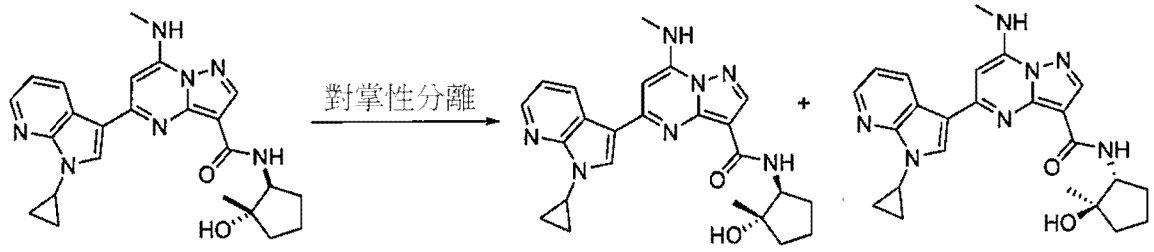
【2252】 合成化合物**I-1336**：向**1.2** (0.040g，0.069mmol，1.0eq)於甲醇(1ml)中之溶液中添加鈀/木炭(0.020g)。在室溫下使氫氣淨化穿過反應混合物4小時。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾並用甲醇洗滌。減壓濃縮濾液，得到粗物質。其藉由用正戊烷濕磨進一步純化，得到純**I-1336** (0.025g，產率：74.01%)。MS (ES): *m/z* 490.52 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.27%，對掌性HPLC：49.97%，50.02%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.80 (s, 1H), 8.71-8.69 (d, *J*=8Hz, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.29-7.28 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.92 (bs, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.09-4.07 (d, *J*=8Hz, 1H), 3.65-3.60 (t, *J*=10.8Hz, 2H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.77 (bs, 2H), 1.68 (bs,

2H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.24 (bs, 6H), 1.03 (bs, 3H)。

【2253】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表中。亦列出各化合物的對應於以上方案之**1**之中間物。

化合物	中間物	表徵資料
I-1335	 根據**I-960**之實驗方案合成	MS (ES): *m/z* 446.62 $[M+H]^+$ LCMS純度：98.26%，HPLC純度：97.48%，對掌性HPLC：48.16%，48.80%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.67-8.65 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41-8.41 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.11-3.10 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.55 (bs, 4H), 1.23 (bs, 4H), 1.16-1.15 (d, *J*=5.6Hz, 3H), 1.11 (s, 3H)。

115.2.對掌性分離



【2254】 合成化合物**I-1280**及**I-1281.** 使用管柱CHIRALCEL OJ-H (250mm*4.6mm, 5μ)且以含0.1% DEA之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**I-1335**之異構體(0.110g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純**FR-a** (0.028g)。MS(ES): *m/z* 446.76 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.05%，HPLC純度：97.26%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.68-8.66 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=7.6Hz,, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.12-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.95-2.89 (m, 1H), 1.24 (bs, 4H), 1.17-1.16

(d, *J*=5.2Hz, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.06-1.04 (d, *J*=6.4Hz, 1H)。

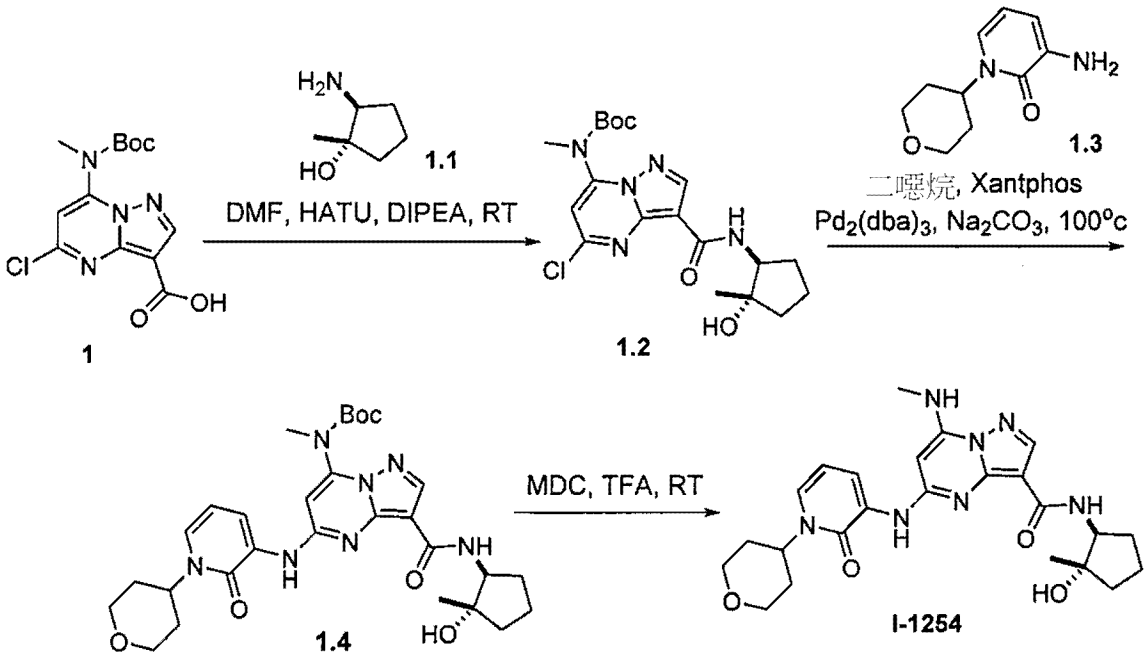
【2255】 FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純**FR-b** (0.030g)。MS(ES): *m/z* 446.76 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.39%，對掌性HPLC純度：98.83%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 8.68-8.66 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43-8.42 (d, *J*=4Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29-8.27 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.12-3.11 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.76 (bs, 3H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.24 (bs, 2H), 1.17-1.16 (d, *J*=5.2Hz, 4H), 1.05-1.04 (d, *J*=6Hz, 3H)。

【2256】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表中。

化合物	異構體	表徵資料
I-1316	**I-1238** **I-1239**	FR-a：MS(ES): *m/z* 421.72 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.64%，HPLC純度：99.37%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.51 (s, 1H), 8.27-8.26 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (bs, 2H), 7.85-7.84 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.65-7.63 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.84-6.80 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.18-3.17 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 2.94-2.93 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.16 (bs, 1H), 1.66 (bs, 3H), 1.55 (bs, 1H), 1.42-1.37 (m, 1H), 1.00 (s, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 421.72 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：99.24%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 9.51 (s, 1H), 8.26-8.25 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (bs, 2H), 7.85-7.83 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.64-7.62 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.83-6.79 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.17-3.16 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 2.93-2.92 (d, *J*=4.4Hz, 3H), 2.16 (bs, 1H), 1.68 (bs, 3H), 1.37-1.36 (m, 1H), 0.99 (s, 3H)。
I-1317	**I-1240** **I-1241**	FR-a：MS(ES): *m/z* 440.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：97.85%，HPLC純度：97.59%，對掌性HPLC純度：99.06%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,

		400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.45-7.43 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.28-6.25 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.63 (bs, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.36-1.34 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.06 (s, 3H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 440.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：96.43%，HPLC純度：99.15%，對掌性HPLC純度：97.84%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.86 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14-8.12 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 7.93-7.92 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.45-7.44 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.28-6.25 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.22-2.20 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.63 (bs, 2H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.36-1.34 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.06 (s, 3H)。
I-1336	**I-1221** **I-1222**	FR-a：MS(ES): *m/z* 490.57 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.06%，對掌性HPLC純度：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.79 (s, 1H), 8.71-8.69 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.28 (bs, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.09-4.07 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 3.65-3.60 (t, *J*=12Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.77 (bs, 3H), 1.64-1.58 (m, 3H), 1.24 (bs, 2H), 1.13 (s, 4H)。 FR-b：MS(ES): *m/z* 490.97 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.84%，HPLC純度：98.75%，對掌性HPLC純度：99.18%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.79 (s, 1H), 8.71-8.69 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.28-8.27 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.02-8.00 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.10-4.07 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 3.65-3.60 (t, *J*=12Hz, 2H), 3.13-3.12 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.77 (bs, 3H), 1.64-1.58 (m, 3H), 1.24 (bs, 2H), 1.13 (s, 4H)。

115.3. 合成**N-(2-羥基-2-甲基環戊基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1254).**



【2257】 合成化合物**1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1**。**MS** (ES): *m/z* 327.08 $[M+H]^+$。

【2258】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.410g，98.80%),MS (ES): 424.17 $[M+H]^+$。

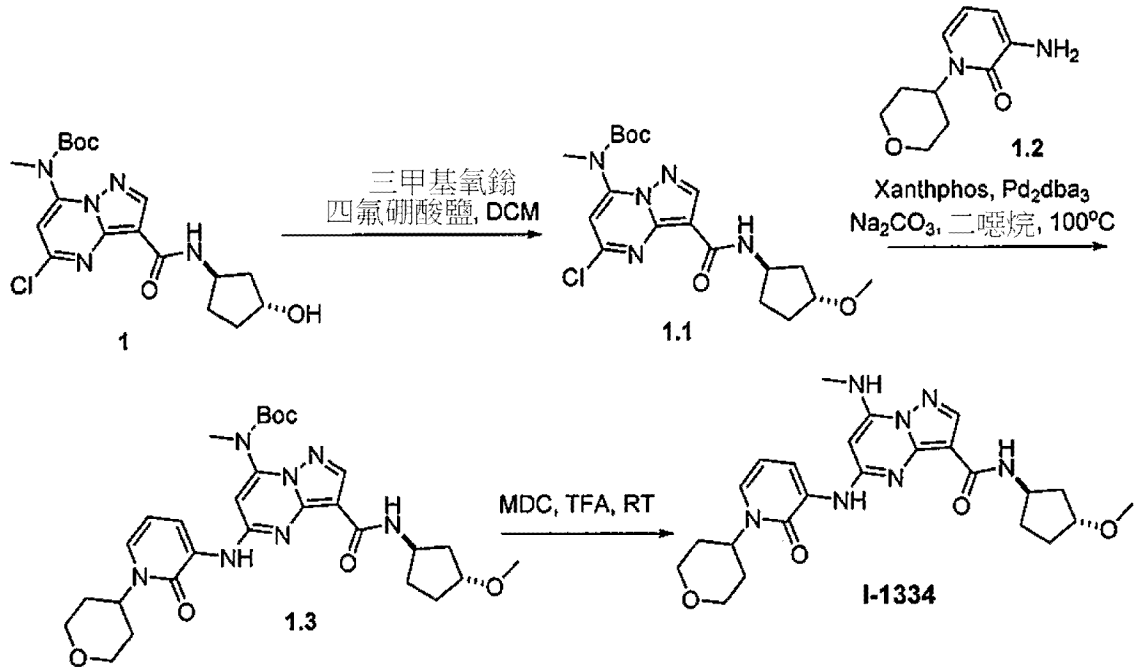
【2259】 合成化合物**1.3.** 化合物係根據**中間物**之實驗方案合成，得到**1.3.** (產率：36.13%)，MS (ES): *m/z* 195.23 $[M+H]^+$。

【2260】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.4.** (0.172g，83.56%)，MS (ES): 582.30 $[M+H]^+$。

【2261】 合成化合物**I-1254**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1254** (0.023g，69.45%)，MS (ES): *m/z* 482.77 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.24%，對掌性HPLC：47.25%，48.62%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14-8.13 (d, *J*=6Hz, 1H), 7.94-7.93 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.48-7.47 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.27-6.23 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H),

3.53-3.48 (t, *J*=11.2Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.18 (bs, 1H), 1.97-1.94 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 1.67 (bs, 3H), 1.60 (bs, 3H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.05 (s, 3H)。

實例116：合成N-(3-甲氧基環戊基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1334).



【2262】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-701**之實驗方案合成，得到**1.** (產率：59.79%)，MS (ES): *m/z* 410.1 $[M+H]^+$。

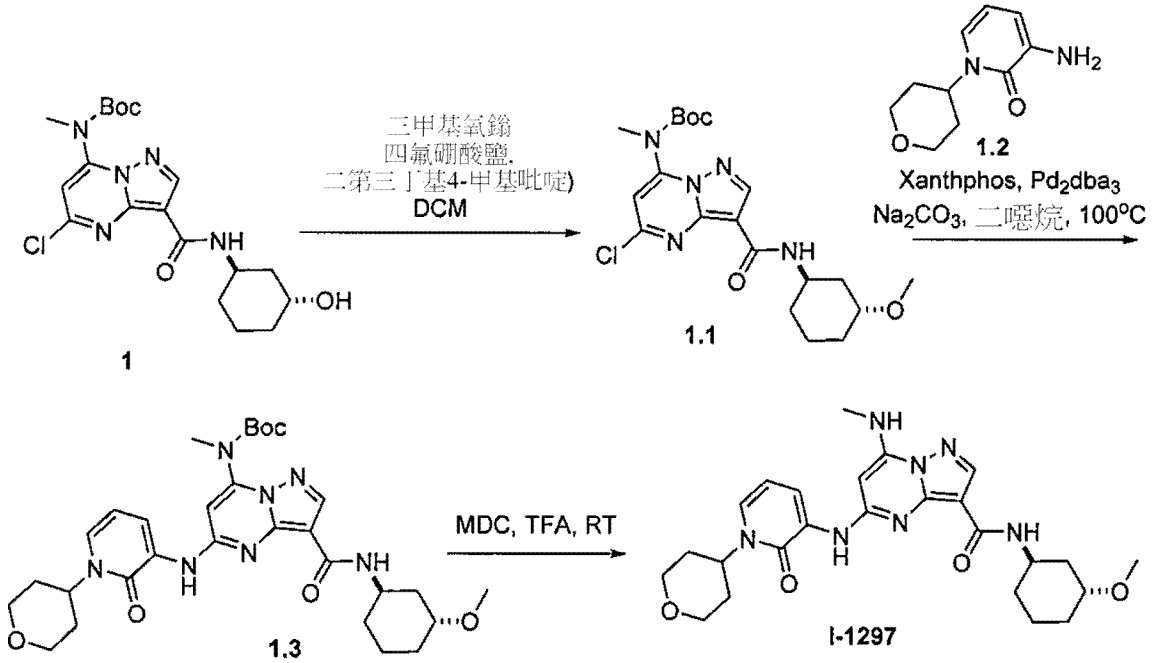
【2263】 合成化合物**1.1.** 向**1.** (0.3g，0.73mmol，1.0 eq)於二氯甲烷(5mL)中之冷溶液中添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(0.216g，1.46mmol，2.0eq)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層，用鹽水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且該化合物在2.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到**1.1.** (0.155g，49.96%)。MS(ES): *m/z* 424.17 $[M+H]^+$。

【2264】 合成化合物**1.2.** 化合物係根據**中間物**之實驗方案合成，得到**1.2.** (產率：36.13%)，MS (ES): *m/z* 195.23 $[M+H]^+$。

【2265】 合成化合物**1.3.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.3.** (0.138g，67.05%)，MS (ES): 582.30 $[M+H]^+$。

【2266】 合成化合物**I-1334**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1334** (0.028g，89.00%)，MS (ES): 482.41 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：98.29%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.87 (s, 1H), 8.23-8.22 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 7.92-791 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.66-7.64 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.49-7.48 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.29-6.25 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.25 (bs, 1H), 4.11 (bs, 2H), 3.86 (bs, 1H), 3.54-3.48 (t, *J*=11.6Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4Hz, 3H), 2.11 (bs, 2H), 1.97-1.95 (d, *J*=10Hz, 2H), 1.76-1.74 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 1.33 (s, 1H), 1.23 (bs, 4H)。

實例117：合成在吡唑并[1,5-a]嘧啶之3位包含N-(3-甲氧基環己基)胺基羰基之化合物(I-1297).



【2267】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-703**之實驗方案合成，得到**1.** (產率：46.25%)，MS (ES): *m/z* 424.17 $[M+H]^+$。

【2268】 合成化合物**1.1.** 向**1** (0.590g，1.39mmol，1.0eq)於二氯甲烷(6mL)中之溶液中添加三甲基氧鎓四氟硼酸鹽(0.411g，2.78mmol，2.0eq)及二第三丁基4-甲基吡啶(0.854g，4.17mmol，3.0eq)。在室溫下攪拌反應2小時。反應完成後，將反應混合物轉移至水中並用乙酸乙酯萃取產物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥並減壓濃縮，得到粗物質。其藉由管柱層析法進一步純化且化合物在2.5%甲醇/二氯甲烷中溶離，得到純**1.1.** (0.360g，59.06%)。MS (ES): *m/z* 438.19 $[M+H]^+$。

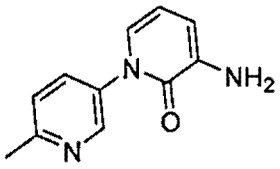
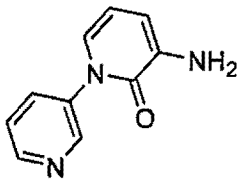
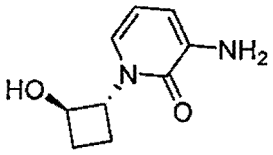
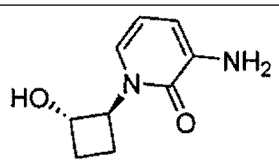
【2269】 合成化合物**1.2.** 化合物係根據**中間物**之實驗方案合成，得到**1.2.** (產率：36.13%)，MS (ES): *m/z* 195.23 $[M+H]^+$。

【2270】 合成化合物**1.3.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.3.** (0.160g，產率：78.42%)。MS (ES): *m/z* 596.32 $[M+H]^+$。

【2271】 合成化合物**I-1297**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1297.** (產率：0.024g，72.12%)。MS (ES): *m/z* 496.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.04%，HPLC純度：95.55%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.4Hz, 1H), 6.32-6.29 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.03-4.00 (d, *J*=12Hz, 2H), 3.58-3.49 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.14 (bs, 1H), 2.00-1.93 (m, 4H), 1.78 (bs, 3H), 1.54 (bs, 2H), 1.39-1.36 (d, *J*=11.2Hz, 2H), 1.20 (bs, 2H)。

【2272】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列

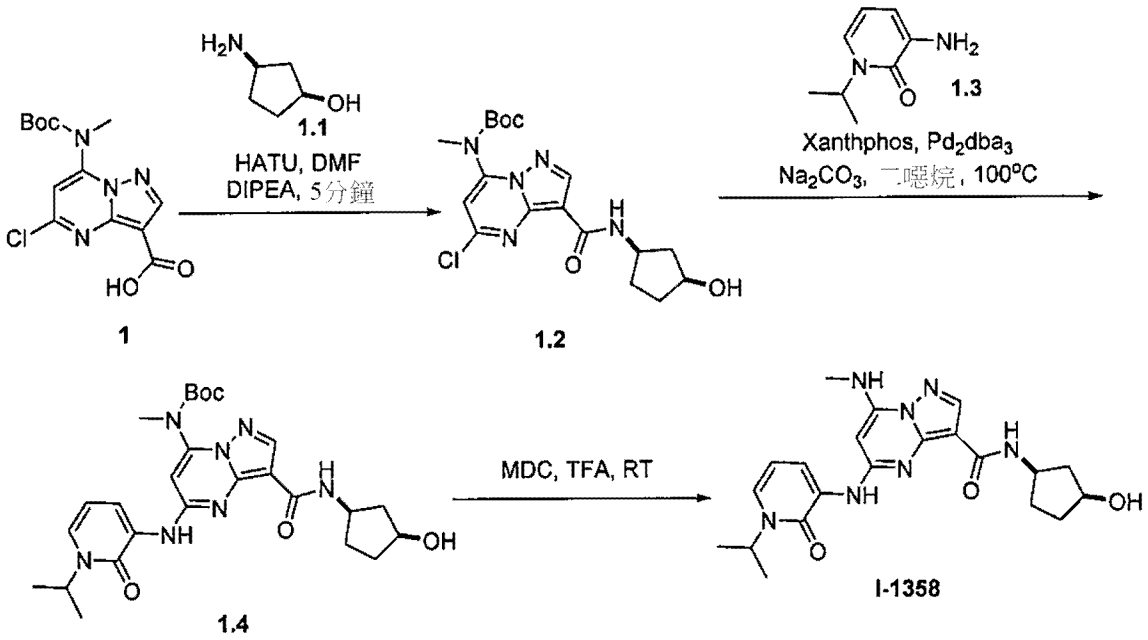
於下表中。亦列出各化合物的對應於以上方案之**1.2**之中間物。

化合物	中間物	表徵資料
I-1289		MS (ES): *m/z* 503.58 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC純度：50:49%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 8.98 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88-7.86 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47-7.45 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.16-2.14 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 1.93 (s, 1H) 1.78 (s, 1H) 1.61-1.55 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 4H)。
I-1288		MS (ES): *m/z* 489.67 $[M+H]^+$，LCMS純度：95.42%，HPLC純度：96.56%，對掌性HPLC純度：48:48%，^{1}H NMR (DMSO-d_6,400MHZ): 9.00 (s, 1H), 8.76-8.75 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.70-8.69 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.35-8.33 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.96-7.95 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.46-7.44 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.43-6.39 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.12-4.10 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 1H)。
I-1253		MS (ES): *m/z* 482.82 $[M+H]^+$，LCMS純度：99.35%，HPLC純度：99.25%，對掌性HPLC：48.51%，50.98%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.52.7.50 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.34-6.31 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.64-5.62 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.95-4.93 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.08 (bs, 1H), 3.59 (bs, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.92-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.15-2.13 (d, *J*=7.2Hz, 3H), 1.78 (bs, 1H), 1.63 (bs, 3H), 1.58 (bs, 3H), 0.90-0.86 (t, *J*=7.2Hz, 2H)。
I-1252		MS (ES): *m/z* 482.41 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.09%，HPLC純度：98.11%，對掌性HPLC：41.28%，49.65%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.50.7.49 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 7.39 (bs, 2H), 6.33-6.29 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.62 (bs, 1H), 4.93-4.91

		(d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.36 (bs, 1H), 4.07 (bs, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.13-2.11 (d, *J*=7.2Hz, 3H), 1.77 (bs, 3H), 1.59 (bs, 3H), 0.85 (bs, 1H)。

實例118：合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含**N-(3-**羥基環戊基**)**胺基羰基之化合物

118.1. 合成化合物**I-1358**



【2273】 合成化合物**1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1.** (產率：71.67%)。MS (ES): 327.7 $[M+H]^+$。

【2274】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.3g，47.83%)，MS (ES): 410.87 $[M+H]^+$。

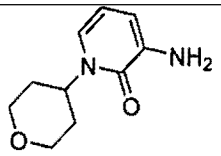
【2275】 合成化合物**1.3.** 化合物係根據**中間物**之實驗程序合成，得到**1.3** (84%)。MS (ES): *m/z* 153.2 $[M+H]^+$。

【2276】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序B合成而合成，得到**1.4** (產率：015g，62.64%)。MS (ES): *m/z* 590.7 $[M+H]^+$。

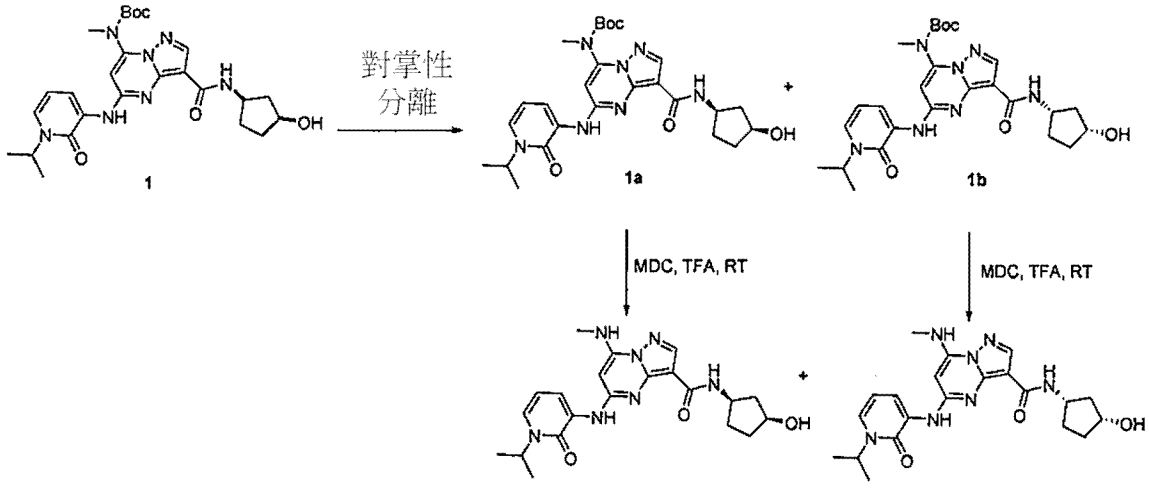
【2277】 合成化合物**I-1358**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1358** (0.025g，75.28%)，MS (ES): *m/z* 426.29 $[M+H]^+$，LCMS純度：

100%，HPLC純度：99.51%，對掌性HPLC：51.63%，48.36%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 8.87(s, 1H), 8.29-8.28 (d, *J*=6Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.71-7.69 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.44-7.43 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.51-6.48 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.18 (s, 1H) 3.36 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 3H), 1.45-1.24 (m, 6H)。

【2278】藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表中。亦列出各化合物的對應於以上方案之**1.3**之中間物。

化合物	中間物	表徵資料
I-1357		MS (ES): *m/z* 468.53 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.54%，對掌性HPLC：49.57%，49.94%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): 8.85 (s, 1H), 8.31-8.29 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, *J*=4.2Hz, 1H), 7.47-7.46 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.18 (bs, 1H), 4.03-4.01 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.42 (bs, 1H), 1.24 (bs, 1H)。

118.2.對掌性分離



【2279】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-1358**之實驗方案合成，得到**1.** (產率：62.64%)，MS (ES): 590.7 $[M+H]^+$。

【2280】 合成化合物**1a**及**1b.**：使用管柱CHIRALCEL OJ-H (250mm*4.6mm, 5μ)且以含0.1% DEA之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**1**之異構體(0.1g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純**1a.** (0.040g)。MS(ES): *m/z* 526.27 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純**1b.** (0.040g)。MS(ES): *m/z* 526.27 $[M+H]^+$。

【2281】 合成化合物**I-1265**及**I-1266**：化合物係使用通用程序C合成，得到**FR-a** (0.029g，89.56%)。MS (ES): *m/z* 426.82 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.96%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.86 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.70-7.68 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.43-7.42 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.50-6.47 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.19-5.16 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.72-1.66 (m, 3H), 1.36-1.34 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.23 (bs, 2H), 1.11-1.07 (t, *J*=7.2Hz, 1H)。

及**FR-b** (0.029g，89.56%)。MS (ES): *m/z* 426.82 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：100%，對掌性HPLC：95.39%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.86 (s, 1H), 8.28-8.27 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.70-7.68 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.43-7.42 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.50-6.47 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.19-5.16 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.90-2.89

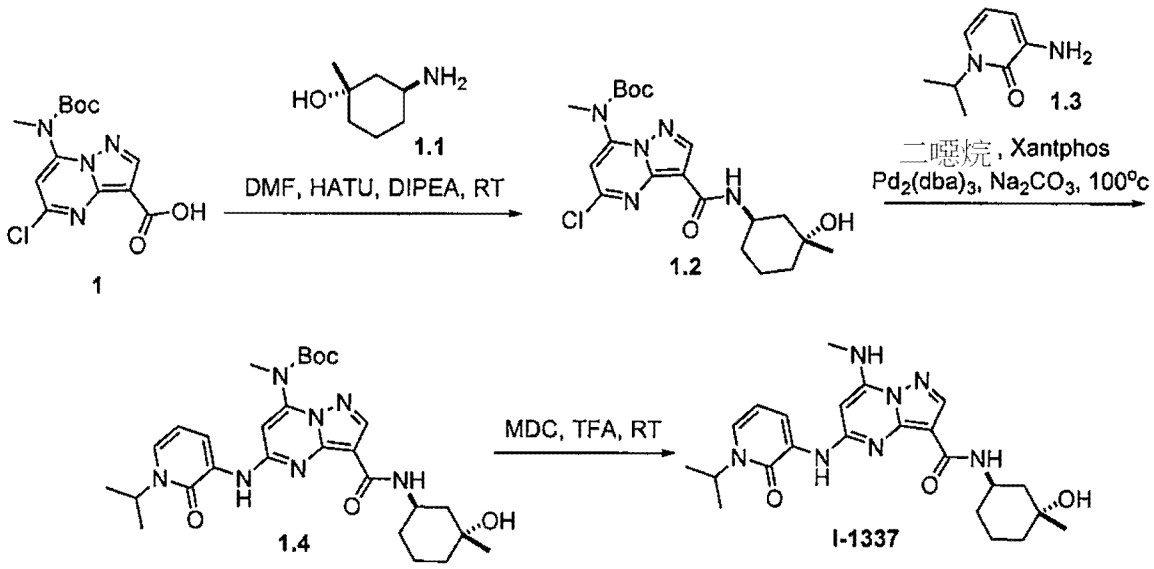
(d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.66 (bs, 3H), 1.36-1.34 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.23 (bs, 2H), 1.11-1.07 (t, *J*=7.2Hz, 1H)。

【2282】藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表中。

化合物	異構體	表徵資料
I-1357	**I-1263** **I-1264**	FR-a：MS (ES): *m/z* 468.82 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.29%，對掌性HPLC: 96.63%,^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.85 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.69-7.67 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.47-7.45 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.04 (bs, 1H), 4.75-4.74 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.28-4.26 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 4.17 (bs, 1H), 4.02-4.00 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 3.57 (bs, 2H), 3.54-3.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.66 (bs, 1H), 1.23 (bs, 5H)。 FR-b：MS (ES): *m/z* 468.82 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：97.00%，對掌性HPLC：95.63%,^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ)：8.85 (s, 1H), 8.30-8.28 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.69-7.67 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.46-7.45 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 6.49-6.46 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.04 (bs, 1H), 4.75-4.74 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.16 (bs, 1H), 4.02-4.00 (d, *J*=7.6Hz, 2H), 3.57 (bs, 1H), 3.54-3.48 (d, *J*=6.8Hz, 2H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.01-1.93 (m, 3H), 1.66 (bs, 1H), 1.23 (bs, 5H)。

實例119：合成在吡唑并**[1,5-a]**嘧啶之**3**位包含**N-(3-**羥基**-3-**甲基環己基**)**胺基羰基之化合物

119.1. 合成**I-1337**



【2283】 合成化合物**1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1**。**MS** (ES): *m/z* 327.08 $[M+H]^+$。

【2284】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.160g，95.50%)，MS (ES): 438.19 $[M+H]^+$。

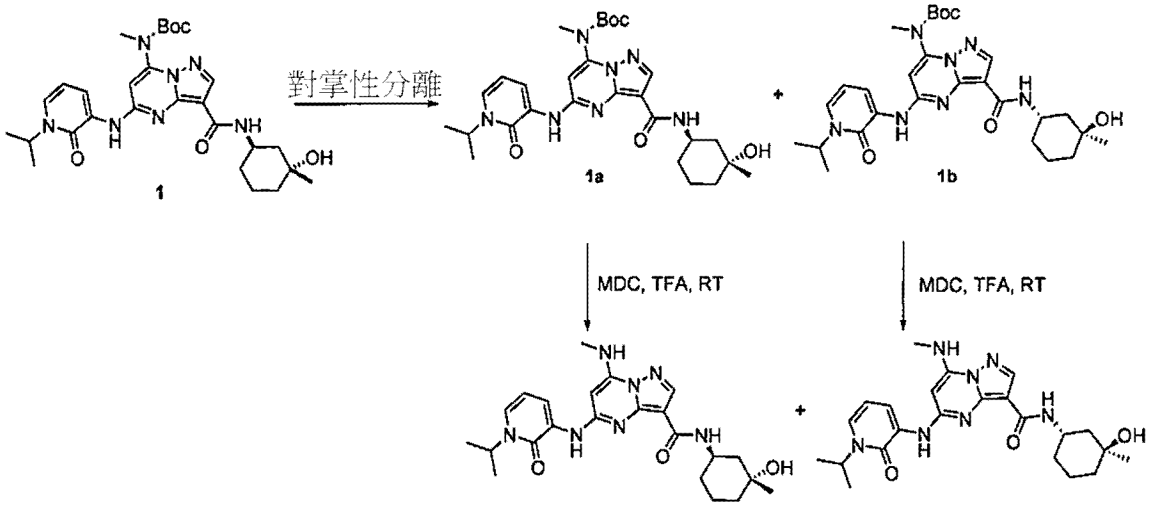
【2285】 合成化合物**1.3.** 化合物係根據中間物之實驗方案合成，得到**1.3.** (產率：82.29%)，MS (ES): *m/z* 153.10 $[M+H]^+$。

【2286】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.4.** (0.140g，73.82%)，MS (ES): 554.30 $[M+H]^+$。

【2287】 合成化合物**I-1337**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1337** (0.025g，76.30%)，MS (ES): 454.77 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：99.23%，對掌性HPLC：49.44%，50.55%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (bs, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.28-6.27 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.16 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.89-1.86 (d, *J*=13.2Hz, 1H), 1.74 (bs, 1H), 1.54 (bs, 2H),

1.37-1.35 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.22 (bs, 3H)。

119.2. 對掌性分離



【2288】 合成化合物**1.** 化合物係根據**I-1337**之實驗方案合成，得到**1.** (產率：73.82%)，MS (ES): 554.30 $[M+H]^+$。

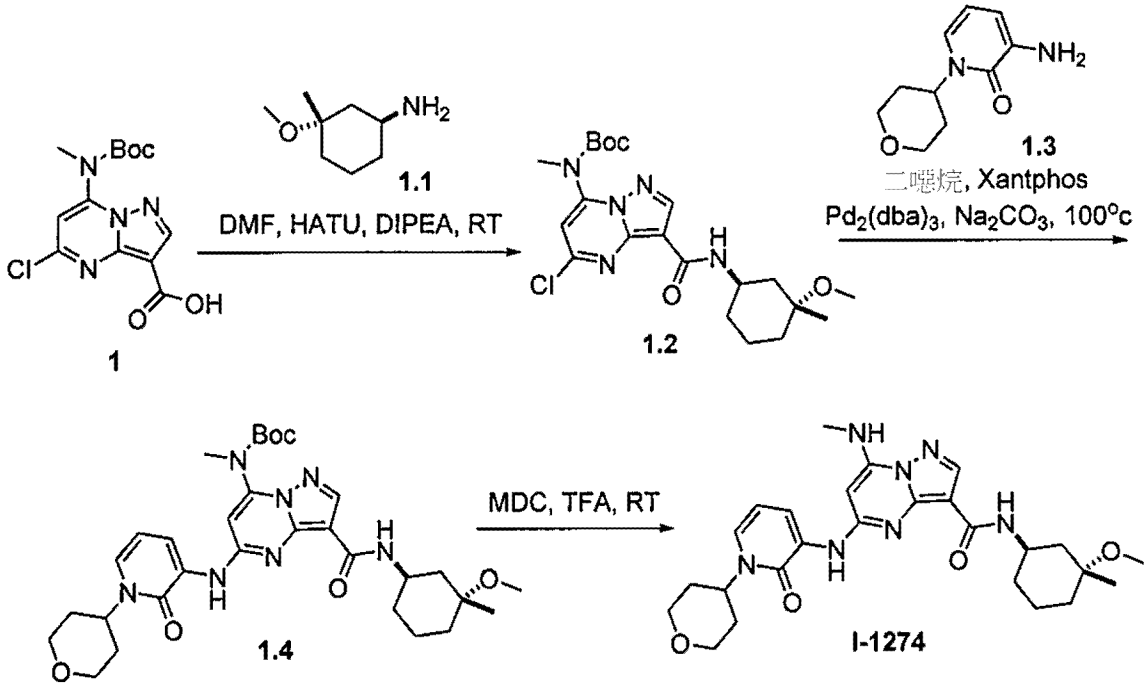
【2289】 合成化合物**1a**及**1b.**：使用管柱CHIRALPAK AD-H (250mm*4.6mm, 5μ)且以含0.1% DEA之甲醇作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**1**之異構體(0.1g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純**1a.** (0.040g)。MS(ES): *m/z* 554.30 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純**1b.** (0.040g)。MS(ES): *m/z* 554.30 $[M+H]^+$。

【2290】 合成化合物**I-1242**及**I-1243**：化合物係使用通用程序C合成，得到**FR-a** (0.029g，88.50%)，MS (ES): 454.66 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：98.93%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.50-7.48 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.28-6.27 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.16 (bs, 1H), 2.92-2.91 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.54

(bs, 2H), 1.37-1.35 (d, *J*=6.4Hz, 6H), 1.24 (bs, 2H), 1.18 (s, 4H)。

及FR-b (0.029g，88.50%)，MS (ES): 454.77 $[M+H]^+$ LCMS純度：100%，HPLC純度：98.88%，對掌性HPLC：100%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90-7.89 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.57-7.53 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.48-7.47 (d, *J*=6.8Hz, 1H), 6.27-6.23 (t, *J*=6.8Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.15 (bs, 1H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.56 (bs, 2H), 1.35-1.34 (d, *J*=6.4Hz, 6H), 1.23 (bs, 2H), 1.16 (s, 4H)。

實例120：合成**N-(3-甲氧基-3-甲基環己基)-7-(甲基胺基)-5-((2-側氧基-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,2-二氫吡啶-3-基)胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(I-1274).**



【2291】 合成化合物**1.** 化合物係使用核心合成之通用程序合成，得到**1**。**MS** (ES): *m/z* 327.08 $[M+H]^+$。

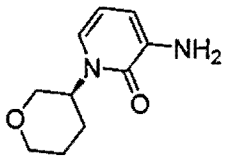
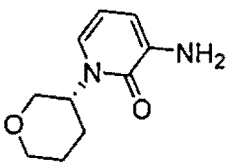
【2292】 合成化合物**1.2.** 化合物係使用通用程序A合成，得到**1.2.** (0.510g，產率：55.86%)，MS (ES): 452.20 $[M+H]^+$。

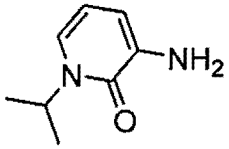
【2293】 合成化合物**1.3.** 化合物係根據**中間物**之實驗方案合成，得到**1.3.** (產率：36.13%)，MS (ES): *m/z* 195.23 $[M+H]^+$。

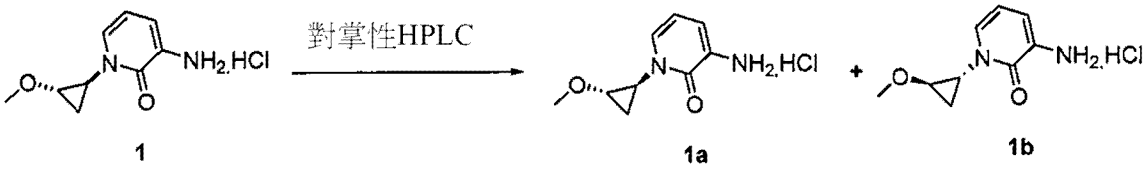
【2294】 合成化合物**1.4.** 化合物係使用通用程序B合成，得到**1.4.** (0.120g，產率：77.35%)，MS (ES): 610.33 $[M+H]^+$。

【2295】 合成化合物**I-1274**：化合物係使用通用程序C合成，得到**I-1274** (0.020g，79.76%)，MS (ES): *m/z* 510.92 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：98.58%，對掌性HPLC純度：47.20%，49.45%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ): 8.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.51-7.50 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.29-6.26 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.01-3.99 (m, 3H), 3.54-3.48 (t, *J*=11.2Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.91-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.55 (bs, 2H), 1.23 (bs, 6H), 1.14 (s, 5H), 0.85-0.79 (m, 2H)。

【2296】 藉由實質上相同之方法製備的其他化合物及其表徵資料列於下表中。亦列出各化合物的對應於以上方案之**1.3**之中間物。

化合物	中間物	表徵資料
I-1237		MS (ES): *m/z* 510.51 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.08%，對掌性HPLC：50.16%，49.83%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 8.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92-7.91 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 6.29-6.25 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.98 (bs, 2H), 3.84 (bs, 2H), 3.59-3.54 (d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.48-3.42 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.96 (bs, 2H), 1.55 (bs, 3H), 1.23 (bs, 3H), 1.11 (s, 6H)。
I-1236		MS (ES): *m/z* 510.82 $[M+H]^+$，LCMS純度：98.57%，HPLC純度：96.75%，對掌性HPLC：48.80%，48.38%，^1H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 8.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.56-7.54 (d, *J*=7.2Hz, 2H), 6.29-6.25 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.88 (bs, 1H), 3.99 (bs, 1H),

		3.84 (bs, 2H), 3.59-3.55 (t, *J*=9.6Hz, 1H), 3.49-3.43 (t, *J*=10.8Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.90-2.89 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.96 (bs, 2H), 1.55 (bs, 3H), 1.23 (bs, 4H), 1.14 (s, 6H)。
I-1235		MS (ES): *m/z* 468.87 $[M+H]^+$，LCMS純度：100%，HPLC純度：99.37%，對掌性HPLC：49.17%，50.33%，^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHZ) : 8.90 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.91-7.90 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.58-7.56 (d, *J*=7.2Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, *J*=6Hz, 1H), 6.31-6.27 (t, *J*=7.2Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.20-5.17 (m, 1H), 4.02 (bs, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.91-2.90 (d, *J*=4.8Hz, 3H), 1.77 (bs, 1H), 1.56 (bs, 3H), 1.37-1.35 (d, *J*=6.8Hz, 6H), 1.24 (bs, 3H), 1.12 (bs, 4H)。



1 **1a** **1b**

【2297】 合成化合物**1.** 化合物係根據中間物之實驗方案合成，得到**1.** (產率：94.88%)，MS (ES): *m/z* 217.07 $[M+H]^+$。

【2298】 合成化合物**1a**及**1b.** 使用管柱CHIRALPAK AD-H (250mm*4.6mm, 5μ)且以含0.1% DEA之IPA:MEOH (50:50)作為共溶劑，在4 mL/min流動速率下分離**1**之異構體(0.105g)，得到純溶離份-1 (FR-a)及溶離份-2 (FR-b)。FR-a在30℃下減壓濃縮，得到純**1a.** (0.205g)。MS(ES): *m/z* 217.07 $[M+H]^+$。FR-b在30℃下減壓濃縮，得到純**1b.** (0.210g)。MS(ES): *m/z* 217.07 $[M+H]^+$。

【2299】 雖然已經描述本發明之多個實施例，但顯而易知的是，可以改變基礎實例以提供利用本發明之化合物及方法的其他實施例。因此，應瞭解，本發明之範疇應由隨附申請專利範圍而非作為實例表示之具體實施例界定。

201920178

【發明摘要】

【中文發明名稱】

TYK2抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

TYK2 INHIBITORS AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供用於抑制TYK2及治療TYK2介導之病症的化合物、其組合物及其使用方法。

【英文】

The present invention provides compounds, compositions thereof, and methods of using the same for the inhibition of TYK2, and the treatment of TYK2-mediated disorders.

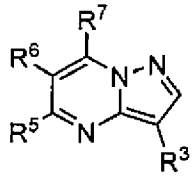
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

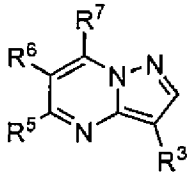


I

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式**I**之化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^3係-C(O)NH_2；-C(O)NHR^{3A}；-C(O)$N(R^{3A})_2$；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環，其中該環經m個R^{3B}取代；

R^5係氫或-L^1-R^{5A}；

R^6係氫、R^A或R^B；

或R^5及R^6與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環，其中該環經R^{5A}及n個R^C取代；

R^7係氫、鹵素、-NH_2、-NHR^{7A}或-NHC(O)R^{7A}；

或R^6及R^7與其插入原子連在一起形成具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員部分不飽和或雜芳基環；其中該環經p個R^C取代；

L^1係共價鍵或C_{1-4}二價飽和或不飽和、直鏈或分支鏈烴鏈，其中該鏈之一個或兩個亞甲基單元視情況且獨立地經以下置換：-C(R^{5B})$_2$-、-CH(R^{5B})-、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)S(O)$_2$-、-S(O)$_2$N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-S(O)-或-S(O)$_2$-；

R^{3A}及R^{7A}各自獨立地為R^B，且各自經q個R^C取代；

R^{5A}及在每種情況下之R^{5B}各自獨立地為R^A或R^B，且各自經r個R^C取代；

R^A在每種情況下獨立地為側氧基、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$；

R^B在每種情況下獨立地為C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員單環雜芳基環；具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的8至10員雙環雜芳基環；3至7員飽和或部分不飽和碳環；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和單環雜環；或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的7至12員飽和或部分不飽和雙環雜環；

R^C在每種情況下獨立地為側氧基、鹵素、-CN、-NO_2、-OR、-SR、-NR_2、-$S(O)_2R$、-$S(O)_2NR_2$、-S(O)R、-$S(O)NR_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-$C(O)NR_2$、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-$OC(O)NR_2$、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)R、-$N(R)C(O)NR_2$、-$N(R)C(NR)NR_2$、-$N(R)S(O)_2NR_2$或-$N(R)S(O)_2R$，或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基環；

各R獨立地為氫或視情況經取代的選自以下之基團：C_{1-6}脂族基；苯基；具有1至2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至7員飽和或部分不飽和雜環；及具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳

基環，或：

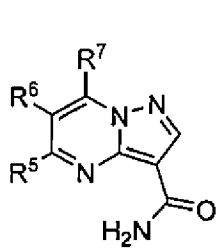
同一氮上的兩個R基團與其插入原子連在一起形成除該氮以外，具有0至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的4至7員飽和、部分不飽和或雜芳基環；

其中結合至碳之各氫可以視情況且獨立地經氘置換；且

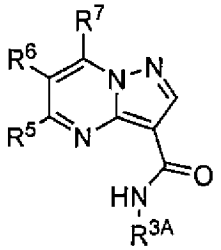
m、n、p、q及r在每種情況下獨立地為0、1、2、3或4。

【第2項】

如請求項1之化合物，其具有式**II**或**III**之一：



II

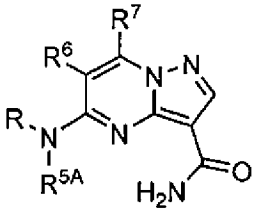


III

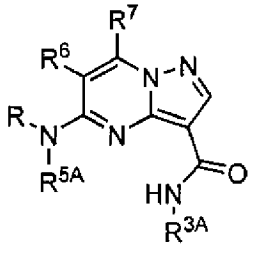
或其醫藥學上可接受之鹽。

【第3項】

如請求項1或2中任一項之化合物，其具有式**V**或**VI**：



V

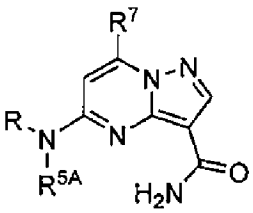


VI

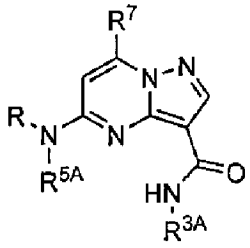
或其醫藥學上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其具有式**V-a**或**VI-a**：



V-a



VI-a

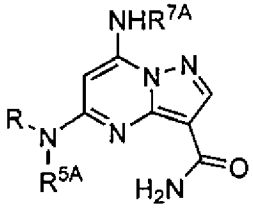
或其醫藥學上可接受之鹽。

【第5項】

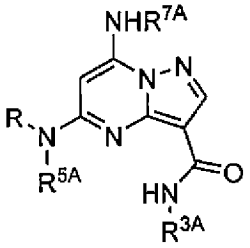
如請求項1至4中任一項之化合物，其中R^7係-NH_2或-NHR^{7A}，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之化合物，其具有式V-c或VI-c之一：



V-c



VI-c

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之化合物，其中R^{3A}及R^{7A}各自獨立地為R^B，且經q個R^C取代，其限制條件為，R^{3A}及R^{7A}均不為苯基。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之化合物，其中R^{7A}係C_{1-6}脂族基。

【第9項】

如請求項1至8中任一項之化合物，其中R^{7A}係甲基。

【第10項】

如請求項1至9中任一項之化合物，其係選自本說明書表1中所描繪之

化合物，或其醫藥學上可接受之鹽。

【第11項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【第12項】

如請求項1至10之化合物或如請求項11之醫藥組合物，其係用作藥物。

【第13項】

一種抑制生物樣品中之TYK2的方法，其包含使該樣品與如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如請求項11之醫藥組合物接觸。

【第14項】

一種治療患者之TYK2介導之病症、疾病或病況的方法，其包含向該患者投與如請求項11之醫藥組合物，或如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第15項】

如請求項14之方法，其中該病症係選自自體免疫病症、發炎性病症、增生性病症、內分泌病症、神經病症或與移植相關之病症。

【第16項】

如請求項15之方法，其中該病症係自體免疫病症。

【第17項】

如請求項16之方法，其中該自體免疫病症係選自1型糖尿病、僵直性脊椎炎、皮膚型紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、全身性硬化

症、牛皮癬、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

【第18項】

如請求項15之方法，其中該病症係發炎性病症。

【第19項】

如請求項18之方法，其中該發炎性病症係選自類風濕性關節炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癬、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

【第20項】

如請求項15之方法，其中該病症係增生性病症。

【第21項】

如請求項20之方法，其中該增生性病症係血液癌症。

【第22項】

如請求項20之方法，其中該增生性病症係白血病。

【第23項】

如請求項22之方法，其中該白血病係T細胞白血病。

【第24項】

如請求項23之方法，其中該T細胞白血病係T細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)。

【第25項】

如請求項20之方法，其中該增生性病症與TYK2中之一或多個活化突變相關。

【第26項】

如請求項15之方法，其中該病症與移植相關。

【第27項】

如請求項26之方法，其中該病症係移植排斥反應或移植物抗宿主疾病。

【第28項】

如請求項15之方法，其中該病症係內分泌病症。

【第29項】

如請求項28之方法，其中該內分泌病症係多囊性卵巢症候群、克魯宗症候群(Crouzon's syndrome)或1型糖尿病。

【第30項】

如請求項15之方法，其中該病症係神經病症。

【第31項】

如請求項30之方法，其中該神經病症係阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)。

【第32項】

如請求項14之方法，其中該病症與I型干擾素、IL-10、IL-12或IL-23信號傳導相關。