

氮杂芳基化合物及其应用

本申请要求申请日为 2019/8/22 的中国专利申请 2019107733330 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及新颖的氮杂芳基化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物及它们的同位素标记物。本发明也提供了该类化合物的制备方法、含有该类化合物的组合物和作为治疗与 EED 蛋白和/或 PRC2 蛋白复合物作用机理相关疾病的药物用途。

背景技术

PcG (Polycomb Group) 蛋白是一类重要的染色质修饰酶。它通过对染色质的修饰达到调控基因的转录，从而对于细胞的生长、分化及长期的细胞记忆有重要作用。在哺乳动物细胞中，PcG 蛋白主要分为两类转录抑制复合物，分别是 PRC1 (Polycomb Repressive Complex 1) 和 PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2)。其中，PRC2 是通过在染色质中组蛋白 3 的 27 位赖氨酸(H3K27)的甲基化修饰来抑制相关基因的表达。PRC2 蛋白复合物主要由 EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2) (或其非常类似的同源蛋白 EZH1)，EED (Embryonic ectoderm Development) 以及 SUZ12 (Suppressor of Zeste 12) 等核心蛋白组成。其中，EZH2 具有酶催化活性，通过 SET (Su (var), E(Z), and Trithorax) 蛋白结构域能够把底物 SAM (S-adenosyl-L-methionine) 的甲基转移到 H3K27 上，从而达到 H3K27 的一到三甲基化修饰。EZH2 的酶催化活性也依赖于 PRC2 其他组成部分，比如属于 WD40 重复结构蛋白家族的 EED 蛋白。EED 与三甲基化的 H3K27Me3 的结合作用一方面对 EZH2 的酶催化功能有很大的变构促进作用，另一方面也能把 PRC2 复合物定位在需要修饰的染色质上。PRC2 的功能异常，比如 EZH2 的过表达或功能获得性突变，与临床上许多肿瘤疾病相关，包括肺癌，乳腺癌，直肠癌，前列腺癌，膀胱癌，胰腺癌，肉瘤以及淋巴瘤等等。PRC2 也与多种细胞免疫功能相关，比如 EZH2 参与调节淋巴细胞活化，也能与糖酵解共同促进 T 细胞对肿瘤细胞的应答。因此，研发 PRC2 小分子抑制剂有重要且广阔的药物开发价值。

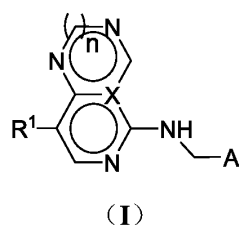
围绕 PRC2 抑制剂的研发主要是开发 EZH2 抑制剂以及 EED 抑制剂两个策略。目前进入临床的 EZH2 抑制剂有 EPZ-6438 (Epizyme, 临床二期)，GSK2816126 (GSK, 临床一

期), 以及 CPI-1205 (Constellation, 临床一期)等等。尽管 EZH2 抑制剂研发有多个进入临床研究阶段, 但这些抑制剂都含有一个共同的 2-吡啶酮的药效团。并且, 在用已有 EZH2 抑制剂于临床治疗中, 已经开始出现二次突变。EED 抑制剂对 EZH2 酶功能有变构抑制的作用, 可以达到与 EZH2 相同或类似的生物功能。而且一方面 EED 抑制剂很好的克服了 EZH2 的耐药性问题, 另一方面 EED 抑制剂可以与 EZH2 抑制剂联用达到更好的协同作用效果, 因此, 开发新的 EED 抑制剂具有非常重要的意义。

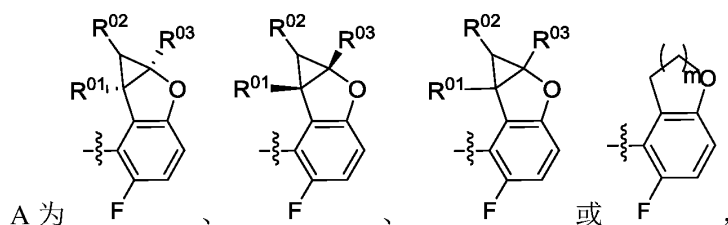
发明内容

本发明提供的氮杂芳基化合物是一类全新的 EED 抑制剂, 表现出对肿瘤细胞很好的抑制活性, 具有广阔的药物开发前景。

本发明提供如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物:



其中,

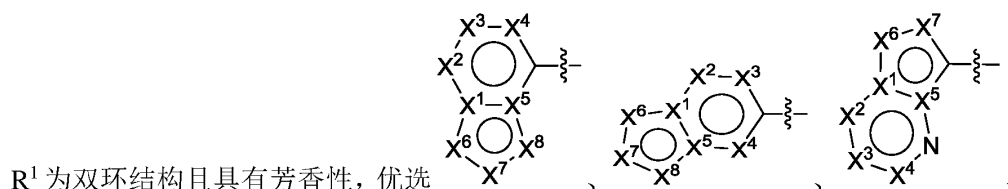


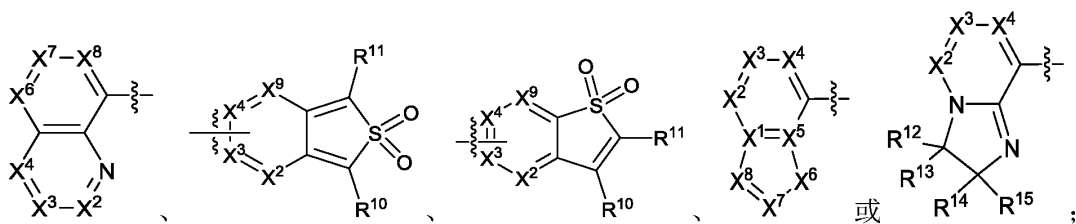
R^{01} 、 R^{02} 和 R^{03} 分别独立地为氢或卤素 (例如氟);

n 为 0 或 1;

m 为 1 或 2;

X 为 C 或 N;





X^1 和 X^5 独立地为 C 或 N;

X^2 独立地为 N 或 CR^2 ;

X^3 独立地为 N 或 CR^3 ;

X^4 独立地为 N 或 CR^4 ;

X^6 独立地为 CR^6 、N、 NR^6 、O 或 S;

X^7 独立地为 CR^7 、N、O 或 S;

X^8 独立地为 CR^8 、N、O 或 S;

X^9 独立地为 N 或 CR^9 ;

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地为 H、卤素（例如氟，氯或溴）、 $-CN$ 、 R^5 取代或未取代的氨基、 R^5 取代或未取代的羟基、 R^5 取代或未取代的 C_{1-4} 烷基（例如甲基）、 R^5 取代或未取代的 C_{1-4} 烷氧基、 R^5 取代或未取代的 C_{3-6} 的环烷基（例如环丙基）、 R^5 取代或未取代的 C_{1-4} 卤代烷基（例如三氟甲基）、 $-(C=O)R^{16}$ 、 $-CO_2R^{16}$ 、 $-C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 $-POR^{16}R^{17}$ 、 R^5 取代或未取代的 C_{3-6} 杂环烷基、或 C_{3-6} 杂螺环烷基;

R^5 独立地为 C_{1-4} 烷氧基、 $-CN$ 、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基（例如甲基）、 C_{1-4} 卤代烷基（例如三氟甲基）、 $-NR^{a1}R^{b1}$ 、卤素、羟基、 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基、被 1、2 或 3 个 C_{1-4} 烷基取代的 C_{3-6} 杂环烷基、被 1、2 或 3 个 C_{3-6} 杂环烷基取代的 C_{3-6} 杂环烷基、 C_{6-18} 芳基、 C_{1-15} 杂芳基、 $-C(=O)NR^{16a}R^{17a}$ 、 $-CO_2R^{16a}$ 、 $-O(C=O)R^{16a}$ 、 $-NH(C=O)R^{16a}$ 或 $-(C=O)R^{16a}$; R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基、被 1、2 或 3 个 $-NR^{a2}R^{b2}$ 取代的 C_{1-4} 烷基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-4} 烷基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-4} 烷氧基; R^{a2} 和 R^{b2} 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基; 每个 R^{16a} 和每个 R^{17a} 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 杂环烷基;

R^5 的个数为 1、2、3、4、5 或 6;

R^{16} 和 R^{17} 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基（例如甲基）、 C_{1-4} 卤代烷基（例如三氟甲基）或 C_{3-6} 杂环烷基;

所述 C_{3-6} 杂环烷基中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1、2、3 或 4 个; 所述

C₃₋₆ 杂螺环烷基中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1、2、3 或 4 个；所述 C₁₋₁₅ 杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1、2、3、4、5 或 6 个。

在一某些实施方案中，R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴ 和 R¹⁵ 独立地优选为 H、卤素、-CN、-OH、-NR^aR^b、C₁₋₄ 烷基、被 1、2 或 3 个 R⁵ 取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、被 1、2 或 3 个 R⁵ 取代的 C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、被 1、2 或 3 个 R⁵ 取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 的杂环烷基、被 1、2 或 3 个 R⁵ 取代的 C₃₋₆ 的杂环烷基、-(C=O)R¹⁶、-CO₂R¹⁶、-C(=O)NR¹⁶R¹⁷、-SO₂R¹⁶、-SO₂NR¹⁶R¹⁷、-POR¹⁶R¹⁷ 或 C₃₋₆ 杂螺环烷基；

其中，R^a 和 R^b 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基；R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基；

每个 R⁵ 独立地为 -OH、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₄ 烷氧基、-NR^{a1}R^{b1}、C₃₋₆ 杂环烷基、被 1、2 或 3 个 C₁₋₄ 烷基取代的 C₃₋₆ 杂环烷基、被 1、2 或 3 个 C₃₋₆ 杂环烷基取代的 C₃₋₆ 杂环烷基、C₆₋₁₈ 芳基、C₁₋₁₅ 杂芳基、-C(=O)NR^{16a}R^{17a}、-CO₂R^{16a}、-O(C=O)R^{16a}、-NH(C=O)R^{16a} 或 -(C=O)R^{16a}；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、被 1、2 或 3 个 -NR^{a2}R^{b2} 取代的 C₁₋₄ 烷基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₄ 烷基；R^{a2} 和 R^{b2} 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基；每个 R^{16a} 和 R^{17a} 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基；

所述 C₃₋₆ 杂环烷基中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1、2、3 或 4 个；所述 C₃₋₆ 杂螺环烷基中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1、2、3 或 4 个；所述 C₁₋₁₅ 杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1、2、3、4、5 或 6 个。

在某些实施方案中，R² 优选为 H、卤素、-CN、-NR^aR^b、C₁₋₄ 烷基、被 1、2 或 3 个 R⁵ 取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 的杂环烷基、被 1、2 或 3 个 R⁵ 取代的 C₃₋₆ 的杂环烷基、C₃₋₆ 杂螺环烷基、-CO₂R¹⁶、-C(=O)NR¹⁶R¹⁷ 或 -NR^aR^b；

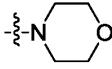
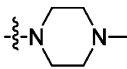
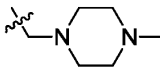
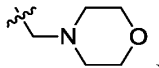
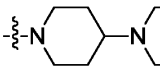
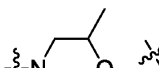
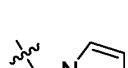
每个 R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基；

R^a 和 R^b 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基；

每个 R⁵ 独立地为 -OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₄ 烷氧基、-NR^{a1}R^{b1}、C₃₋₆ 杂环烷基、被 1、2 或 3 个 C₁₋₄ 烷基取代的 C₃₋₆ 杂环烷基、被 1、2 或 3 个 C₃₋₆ 杂环烷基取代的 C₃₋₆ 杂环烷基、或 C₁₋₁₅ 杂芳基；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、被 1、2 或 3 个 -NR^{a2}R^{b2} 取代的 C₁₋₄ 烷基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₄ 烷基；R^{a2} 和 R^{b2} 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基；

所述 C₃₋₆ 杂环烷基中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1、2、3 或 4 个；所述

C₃₋₆ 杂螺环烷基中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1、2、3 或 4 个；所述 C₁₋₁₅ 杂芳基中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1、2、3、4、5 或 6 个。

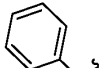
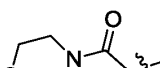
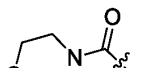
在某些实施方案中，R² 进一步优选为 H、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、、-N(CH₃)₂、、-CH₂OCH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂N(CH₃)₂、、-CH₂NHCH₂C(CH₃)₂OH、、、、、、-CH₂N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂、、、-C(CH₃)₂OH、-CHF₂、-CO₂CH₃、-CH₂OH、-CON(CH₃)₂、-CH₂N(CH₃)₂、-CN 或 -Cl。

在某些实施方案中，R³ 优选为 H、卤素、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基或 -C(=O)NR¹⁶R¹⁷。R³ 进一步优选为 H、-OCH₃、-F、-CN、-Cl、-CH₃、-CONH₂、-CF₃、-CONHCH₃ 或 -CON(CH₃)₂。

在某些实施方案中，R⁴ 优选为 H、卤素或 C₁₋₄ 烷基；R⁴ 进一步优选为 H、-F 或 -CH₃。

在某些实施方案中，R⁶ 优选为 H、卤素、-CN、C₁₋₄ 烷基、被 1、2 或 3 个 R⁵ 取代的 C₁₋₄ 烷基、-CO₂R¹⁶、-C(=O)NR¹⁶R¹⁷、-C(=O)R¹⁶、SO₂R¹⁶ 或 -POR¹⁶R¹⁷；每个 R¹⁶ 和每个 R¹⁷ 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基；每个 R⁵ 独立地为 -OH、-CN、-NR^{a1}R^{b1}、C₆₋₁₈ 芳基、-C(=O)NR^{16a}R^{17a}、-CO₂R^{16a}、-O(C=O)R^{16a}、-NH(C=O)R^{16a}、-C(=O)R^{16a}；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基；每个 R^{16a} 和 R^{17a} 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基。

在某些实施方案中，R⁶ 进一步优选为 H、-COOCH₂CH₃、-COOH、-CONH₂、-CH₃、

-COCH₃、、-CH₂CH₃、-F、-CN、-CH(CH₃)₂、-CH₂CONH₂、-CH₂CH₂OH、-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂COOCH₃、-CH₂COOH、-CH₂CON(CH₃)₂、-CH₂CH₂OCOCH₃、-CH₂NHCOCH₃、-CON(CH₃)₂、-CN、、、-CONH₂、-CH₂CN、-SO₂Me 或 -PO(CH₃)₂。

在某些实施方案中，R⁷ 优选为 H、-OH、-NR^aR^b、C₁₋₄ 烷基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、-CO₂R¹⁶ 或 -C(=O)NR¹⁶R¹⁷；R^a 和 R^b 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基；R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基。R⁷ 进一步优选为 H、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CF₃、-OH、-CH₂OH、-COOCH₂CH₃、-COOH、-CONH₂、-CON(CH₃)₂

或-NH₂。

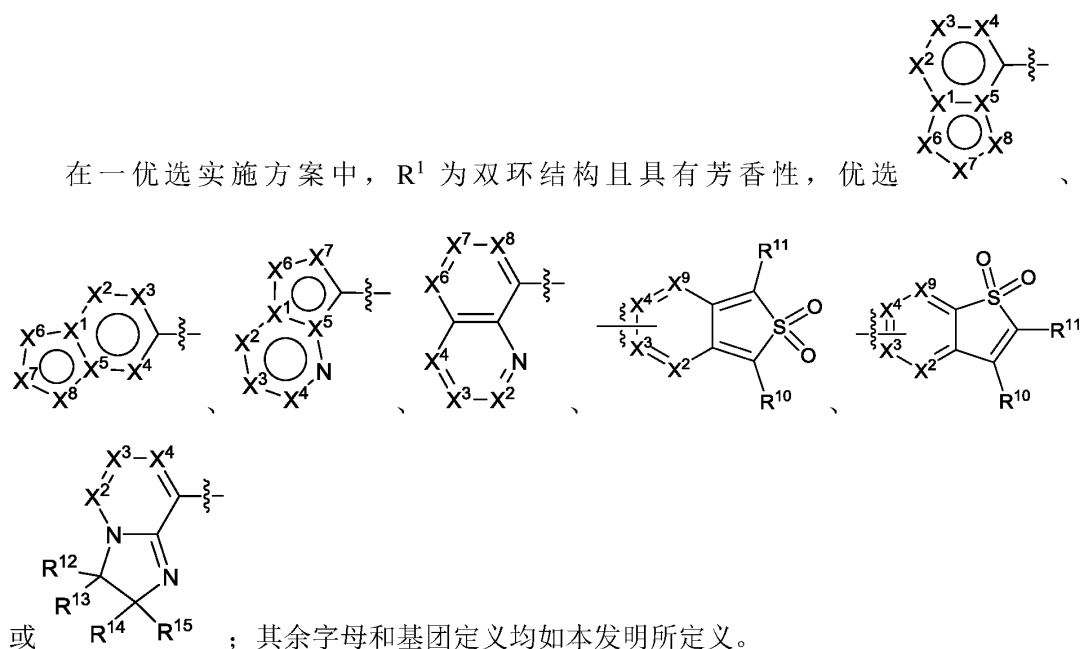
在某些实施方案中，R⁸ 优选为 H 或 C₁₋₄ 烷基。R⁸ 进一步优选为 H。

在某些实施方案中，R⁹ 优选为 H、卤素或 C₁₋₄ 烷基。R⁹ 进一步优选为 H、-F、-Cl 或 -CH₃。

在某些实施方案中，R¹⁰ 优选为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、被 1、2 或 3 个 R⁵ 取代的 C₁₋₄ 烷基；每个 R⁵ 独立地为 -NR^{a1}R^{b1}；R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基。R¹⁰ 进一步优选为 H、-CH₃、-CH₂CH₂NH₂、-F 或 -Cl。

在某些实施方案中，R¹¹ 优选为 H、卤素或 C₁₋₄ 烷基；R¹¹ 进一步优选为 H、-CH₃ 或 -F。

在某些实施方案中，R¹²、R¹³、R¹⁴ 和 R¹⁵ 优选为 H。



在一优选实施方案中，所述如式 (I) 所示的化合物中，R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴ 和 R¹⁵ 独立地为 H、卤素（例如氟，氯或溴）、-CN、R⁵ 取代或未取代的氨基、R⁵ 取代或未取代的羟基、R⁵ 取代或未取代的 C₁₋₄ 烷基（例如甲基）、R⁵ 取代或未取代的 C₃₋₆ 的环烷基（例如环丙基）、R⁵ 取代或未取代的 C₁₋₄ 卤代烷基（例如三氟甲基）、-(C=O)R¹⁶、-CO₂R¹⁶、-C(=O)NR¹⁶R¹⁷、-SO₂R¹⁶ 或 -SO₂NR¹⁶R¹⁷；其余字母和基团定义均如本发明所定义。

在一优选实施方案中，所述如式 (I) 所示的化合物中，R⁵ 独立地为 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基（例如甲基）、C₁₋₄ 卤代烷基（例如三氟甲基）、氨基、N 保护基团保护的氨基（所

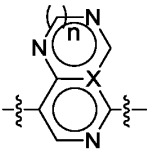
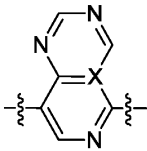
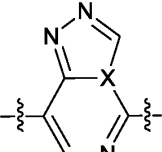
述的保护基团可以为  R^{5a} , R^{5a} 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基; 例如  R^{5a} 可以为叔丁氧羰基)、氟或羟基; 其余字母和基团定义均如本发明所定义。

在一优选实施方案中, 所述如式 (I) 所示的化合物中, R^{16} 和 R^{17} 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基 (例如甲基) 或 C_{1-4} 卤代烷基 (例如三氟甲基); 其余字母和基团定义均如本发明所定义。

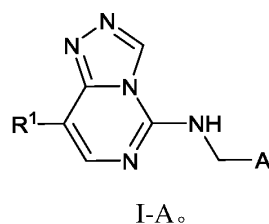
本发明中, “ R^5 取代或未取代的氨基” 优选 $-NR^aR^b$; R^a 和 R^b 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基。

在某些实施方案中, 所述如式 (I) 所示的化合物中, n 为 1, 其余字母和基团定义均如本发明所定义。

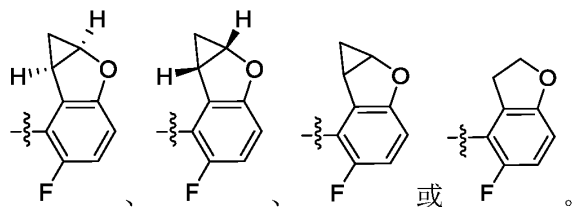
在某些实施方案中, 所述如式 (I) 所示的化合物中, X 为 N, 其余字母和基团定义均如本发明所定义。

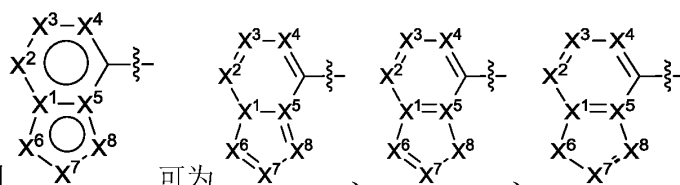
在某些实施方案中, 所述如式 (I) 所示的化合物中, 基团  为  或  ; 其余字母和基团定义均如本发明所定义。

在某些实施方案中, 所述如式 (I) 所示的化合物为如式 I-A 所示的化合物,

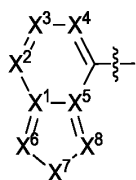


在某些实施方案中, 所述 A 为:

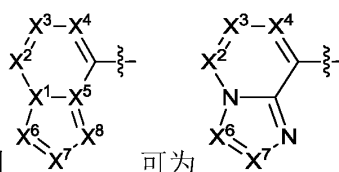




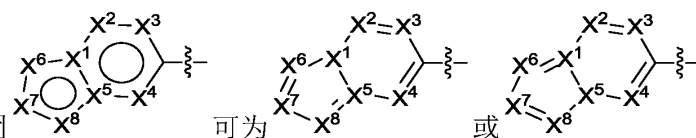
在某些实施方案中，基团 可为 、 或



； X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^6 、 X^7 和 X^8 的定义均如本发明所定义。

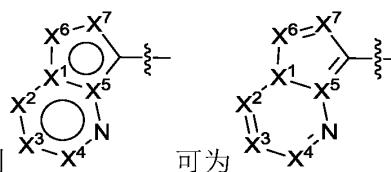


在某些实施方案中，基团 可为 ，其中， X^6 独立地为 CR^6 或N； X^7 独立地为 CR^7 或N； X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 和 R^7 的定义均如本发明所定义。



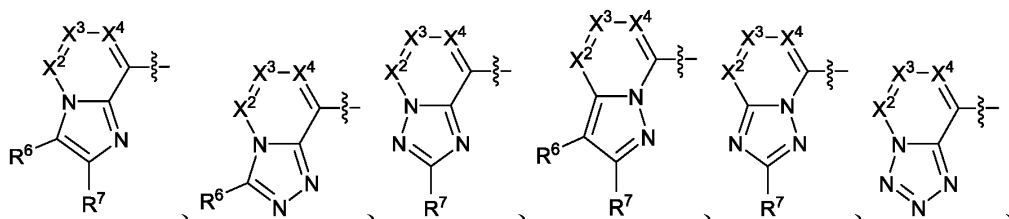
在某些实施方案中，基团 可为 或 ；

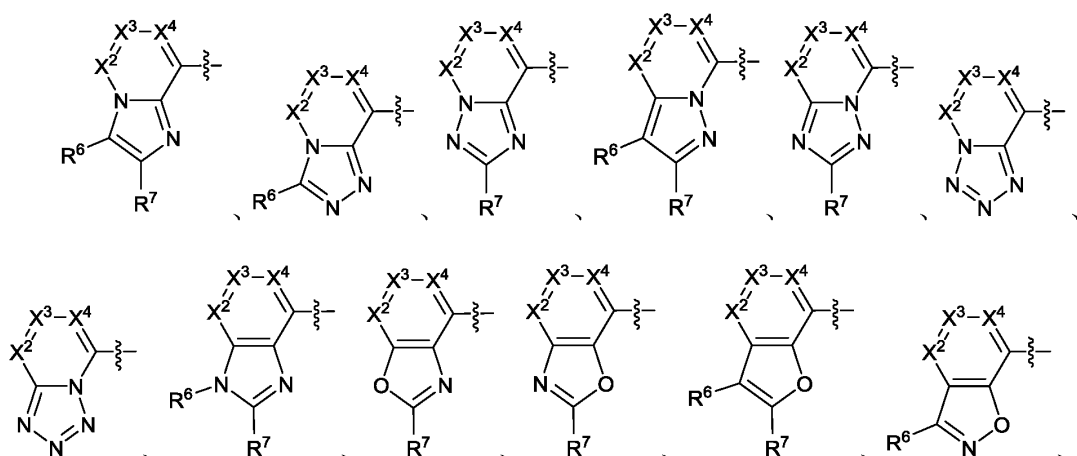
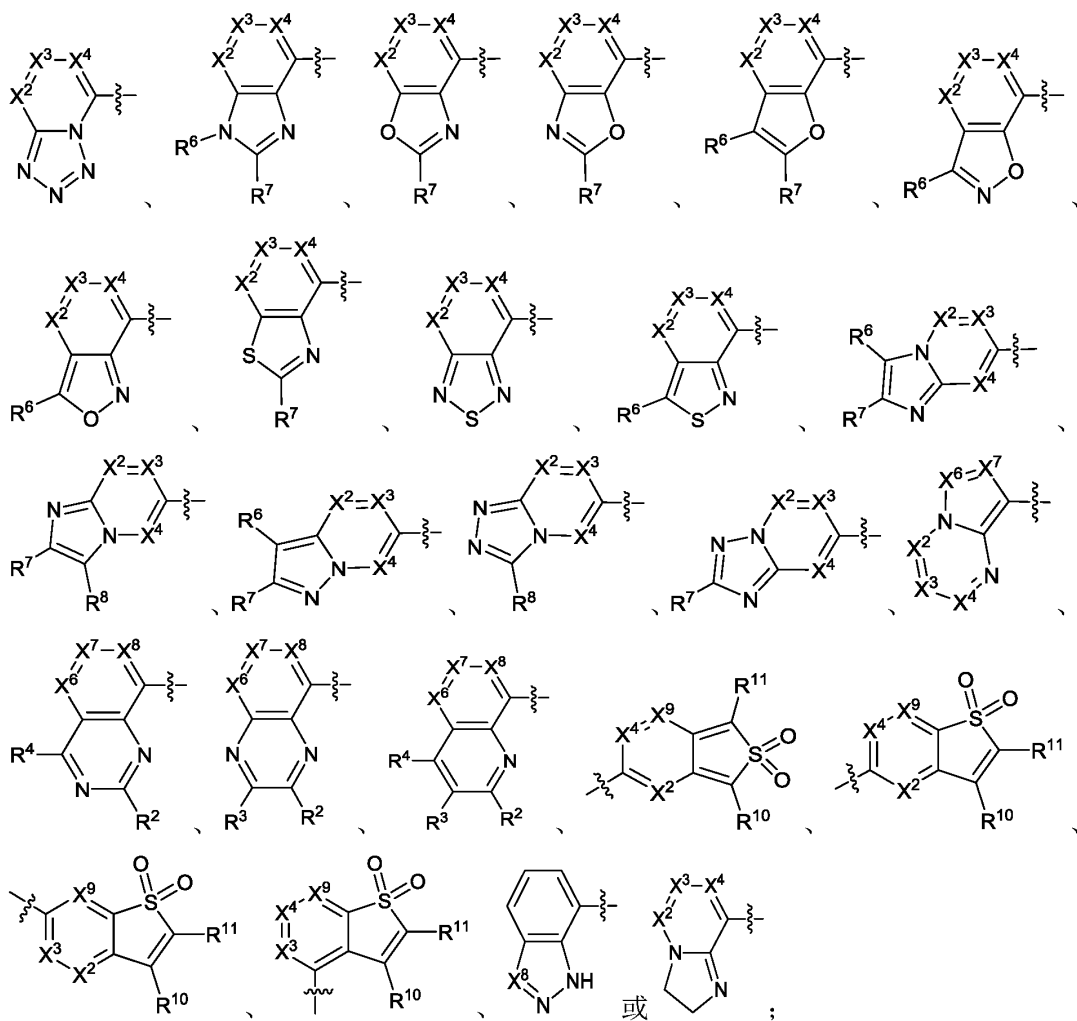
X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^6 、 X^7 和 X^8 的定义均如本发明所定义。

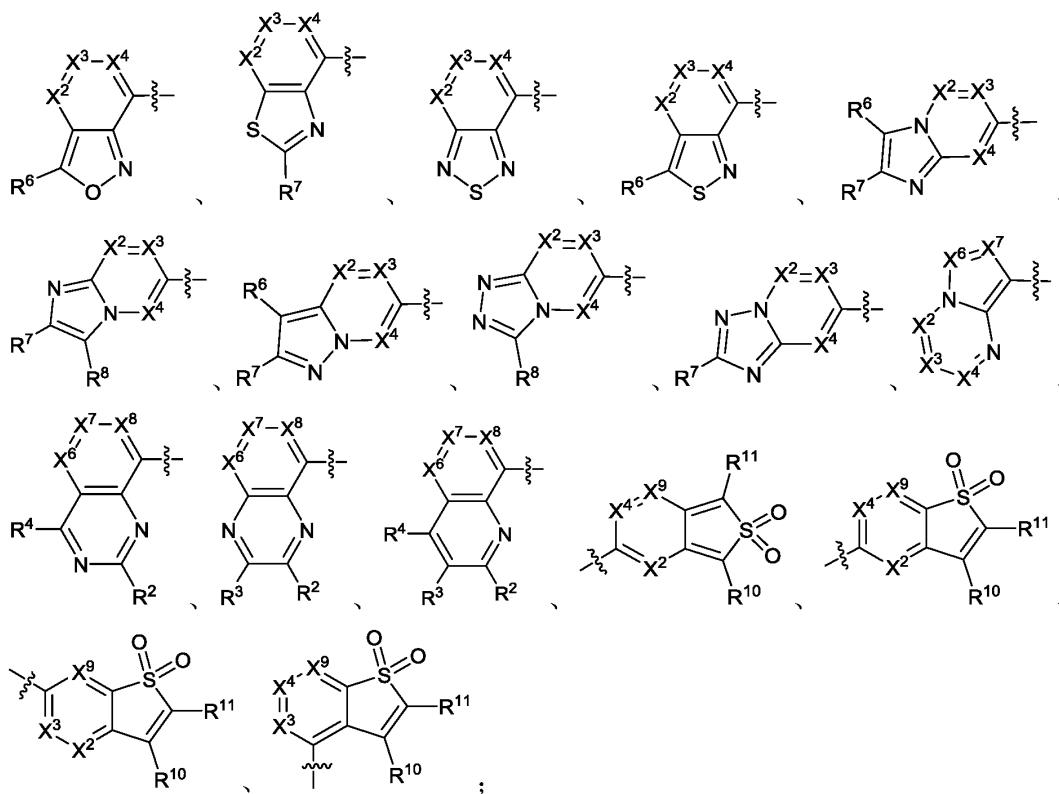


在某些实施方案中，基团 可为 ； X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^6 和 X^7 的定义均如本发明所定义。

在某些实施方案中，所述 R^1 为以下任一结构：

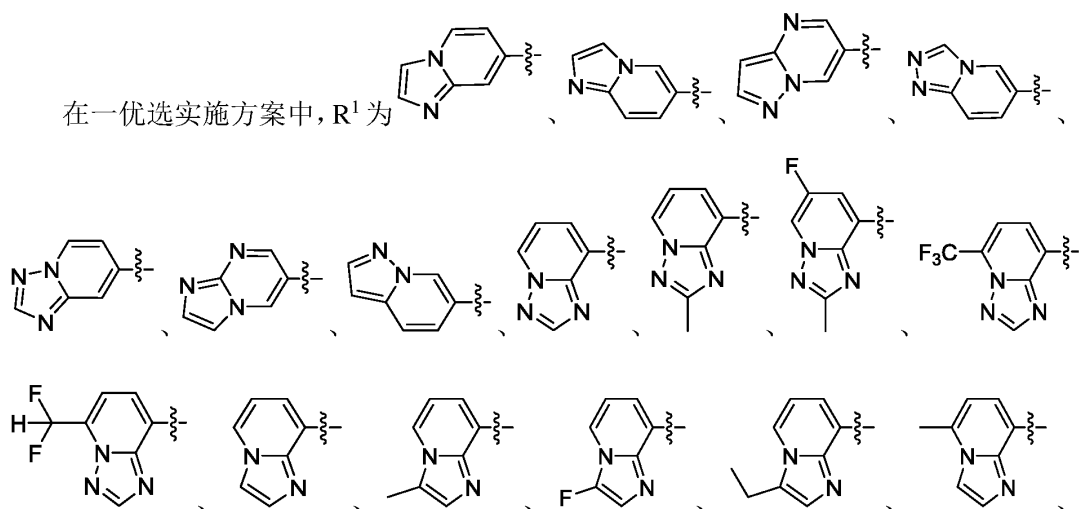


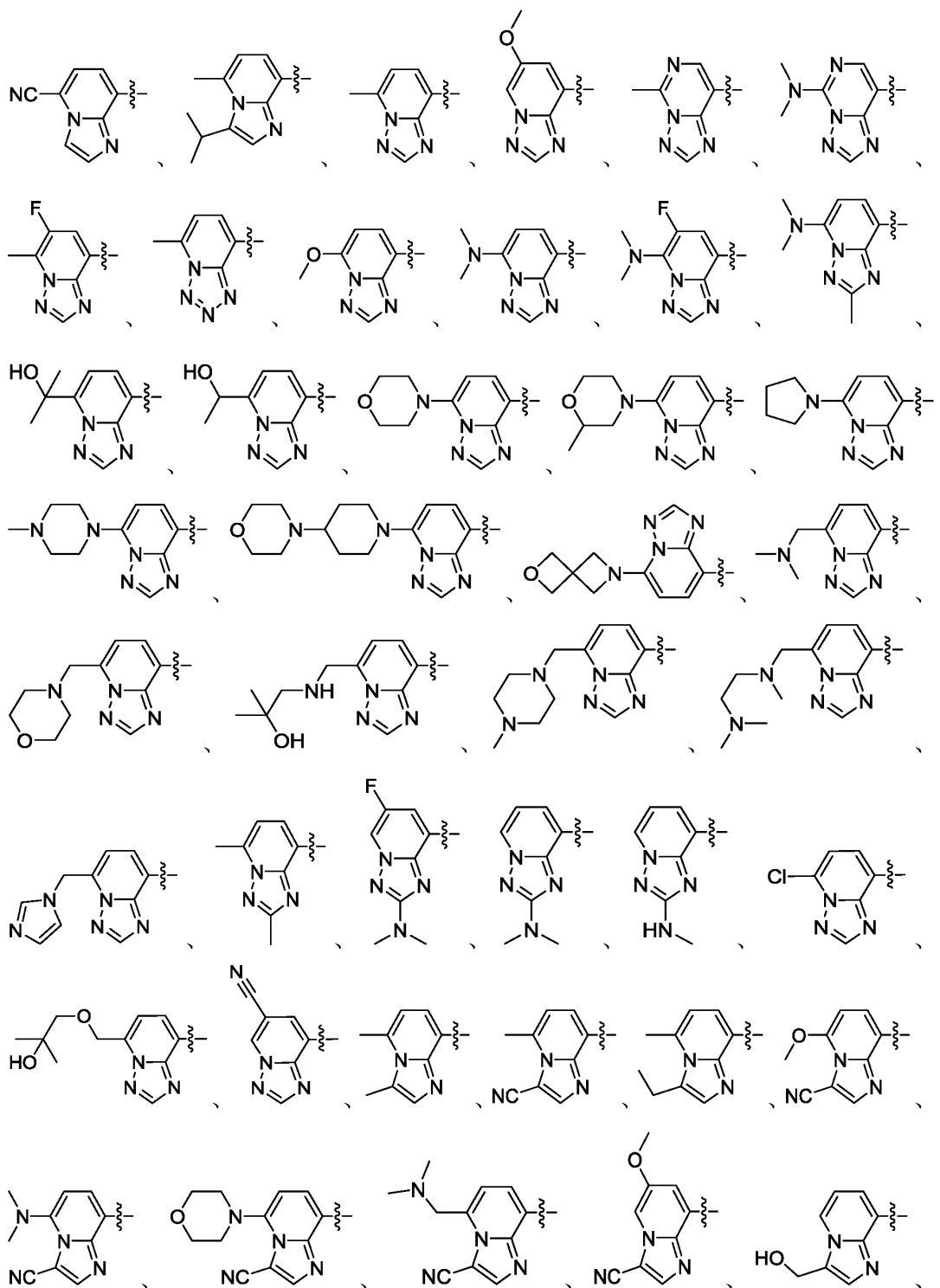


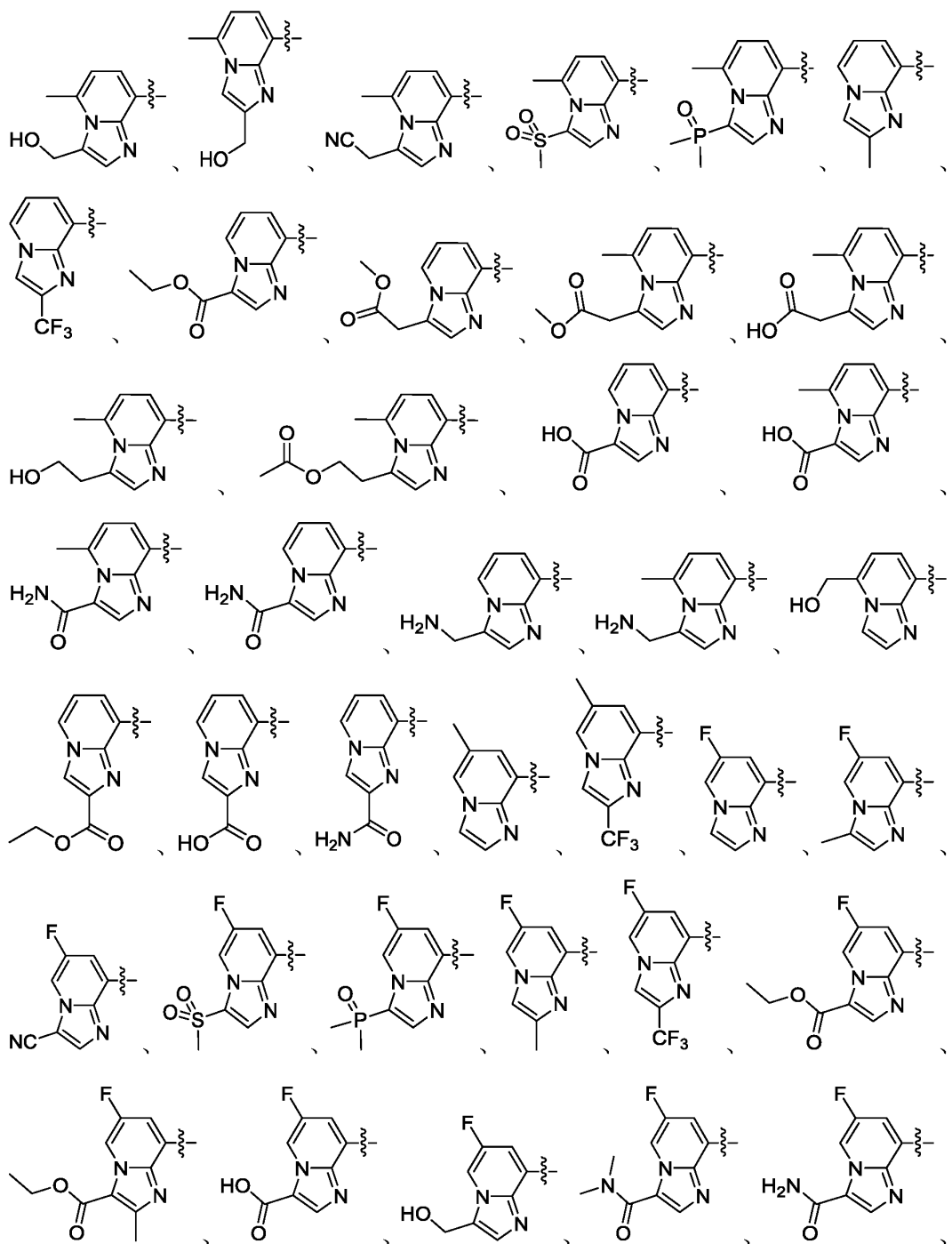


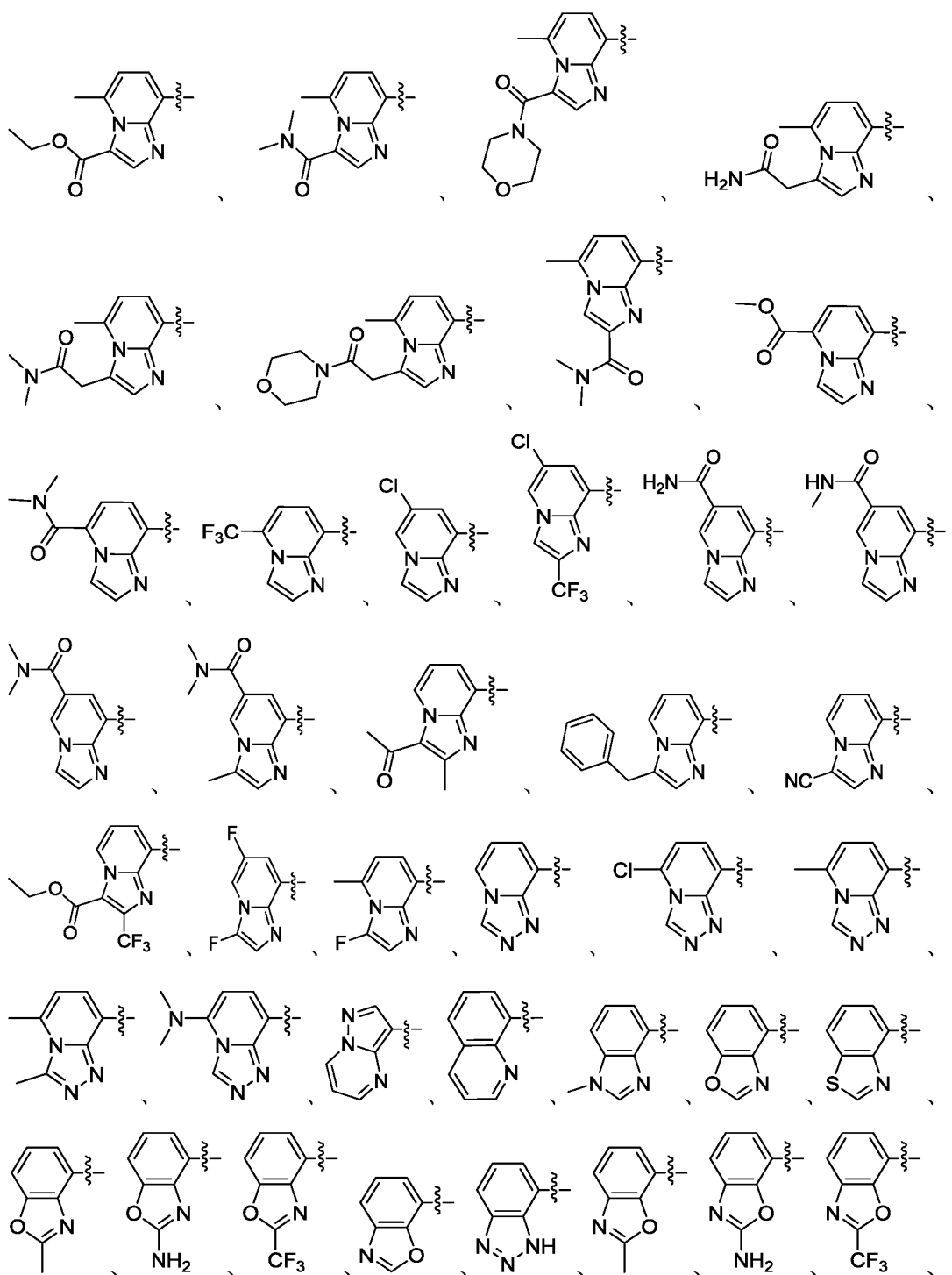
其中, X^2 , X^3 , X^4 , X^6 , X^7 , X^8 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 和 R^{11} 的定义如上所述。

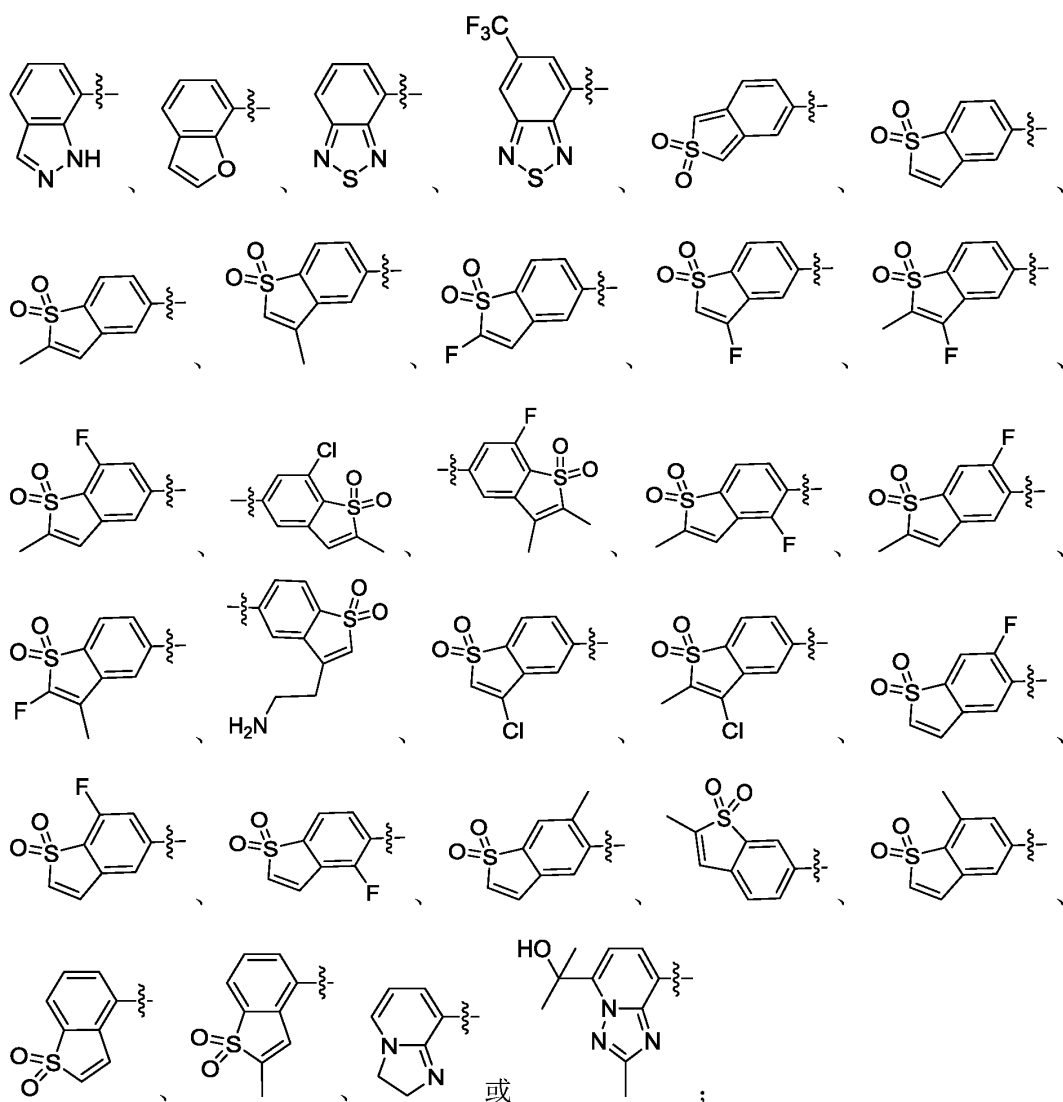
在一优选实施方案中, R^1 为



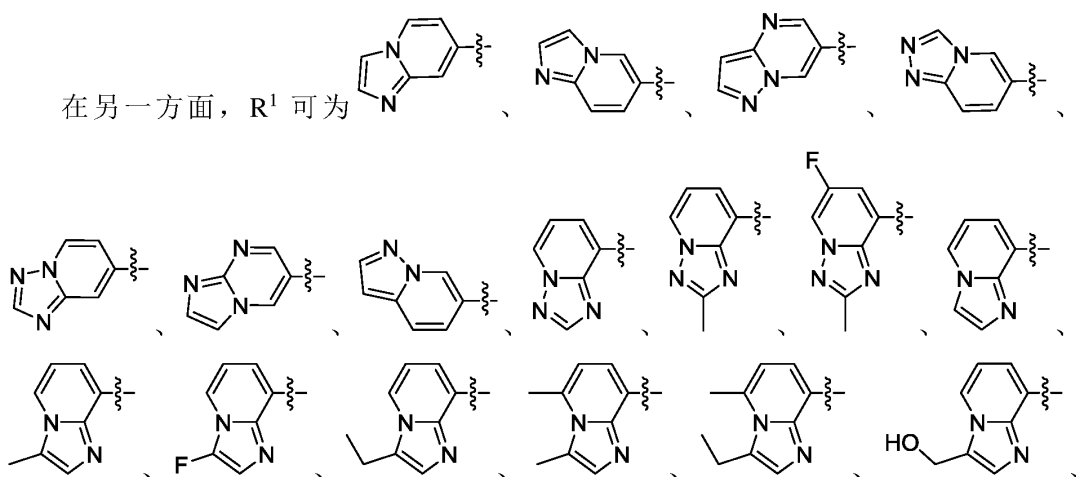


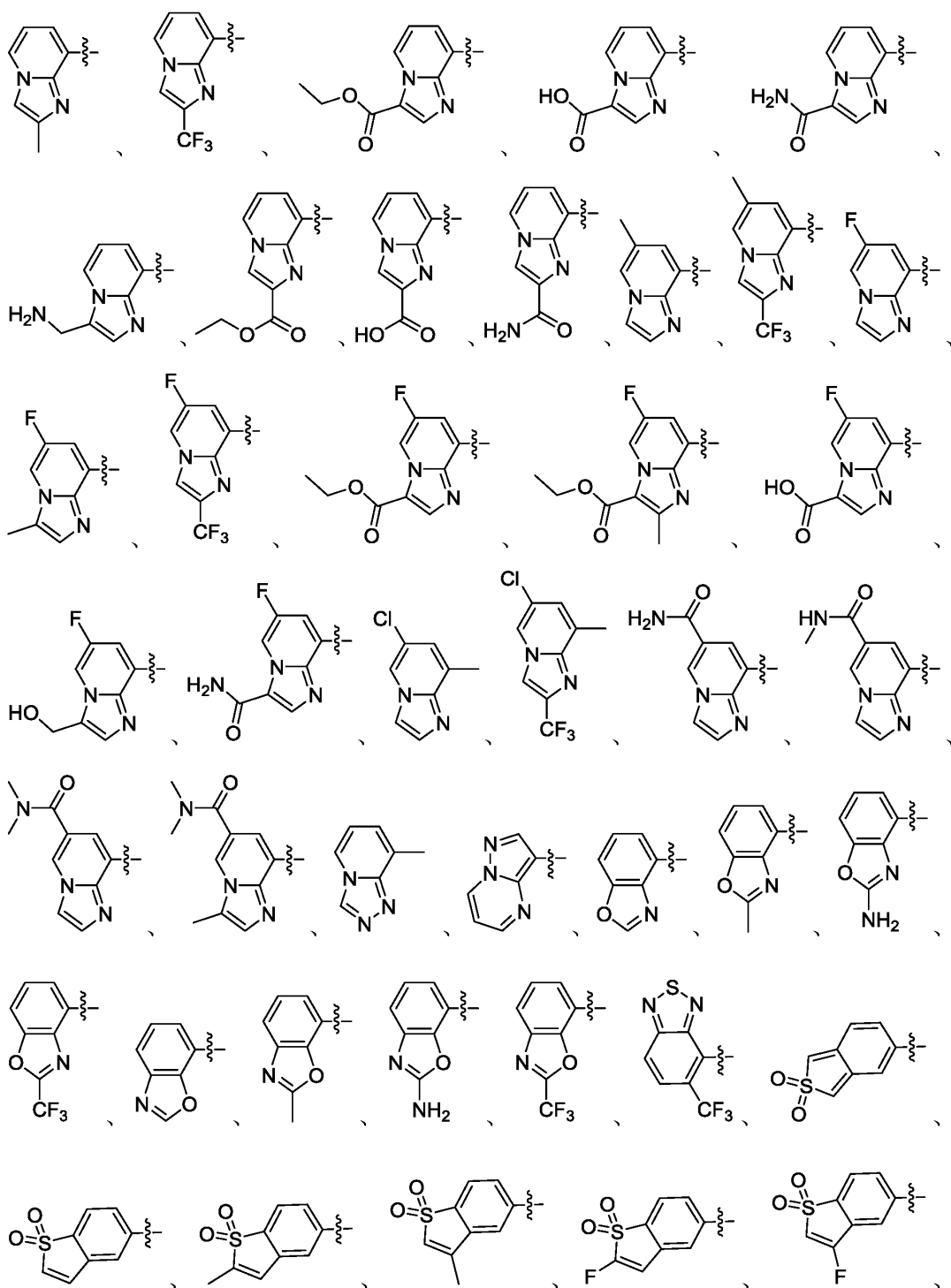


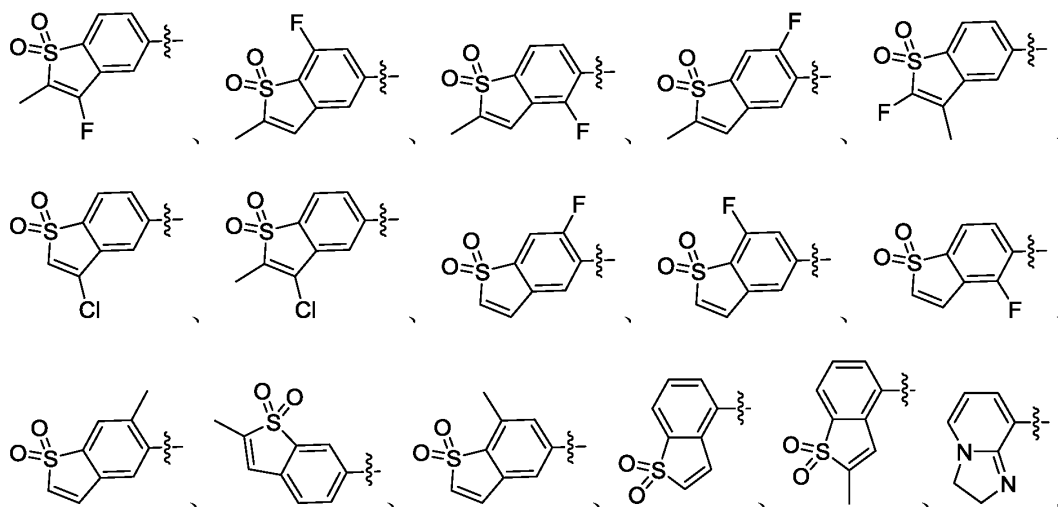




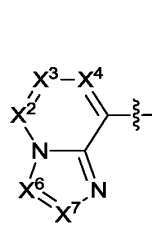
在另一方面, R^1 可为



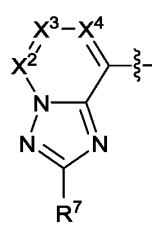




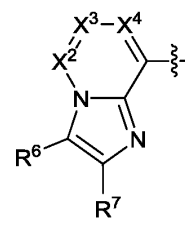
在某些实施方案中，基团



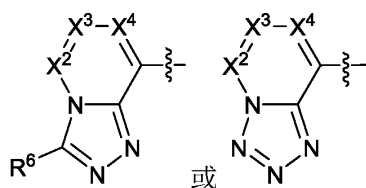
优选



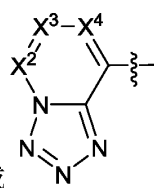
、



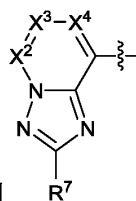
、



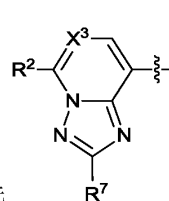
或



；X²、X³、X⁴、R⁶和R⁷的定义均如本发明所定义。

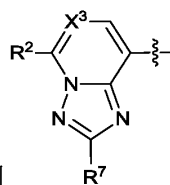


优选



，其中，X³为N或CR³；R²、

R³和R⁷的定义均如本发明所定义。



在某些实施方案中，基团

中，R²的定义优选如下，其余字母和基团定

义均如本发明所定义：

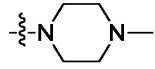
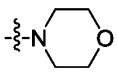
R²为H、C₁₋₄烷基、被1、2或3个R⁵⁻²⁻¹取代的C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧

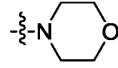
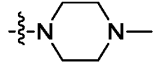
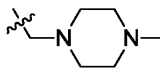
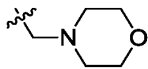
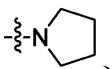
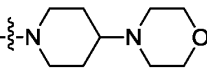
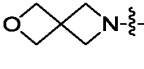
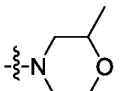
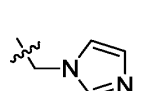
基、C₃₋₆ 杂环烷基、被 1、2 或 3 个 C₁₋₄ 烷基取代的 C₃₋₆ 杂环烷基、C₃₋₆ 杂螺环烷基或-NR^aR^b;

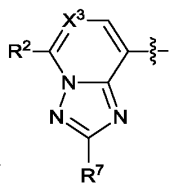
R^a 和 R^b 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基;

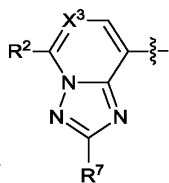
每个 R⁵⁻²⁻¹ 独立地为 -OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₄ 烷氧基、-NR^{a1}R^{b1}、C₃₋₆ 杂环烷基或被 1、2 或 3 个 R⁵⁻²⁻² 取代的 C₃₋₆ 杂环烷基; R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、被 1、2 或 3 个 -NR^{a2}R^{b2} 取代的 C₁₋₄ 烷基或被 1、2 或 3 个羟基取代的 C₁₋₄ 烷基; R⁵⁻²⁻² 为 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基; R^{a2} 和 R^{b2} 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基;

其中, 所述 C₃₋₆ 杂环烷基中的杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个; 所述 C₃₋₆ 杂螺环烷基中的杂原子选自 N、O 和 S, 杂原子数为 1、2、3 或 4 个;

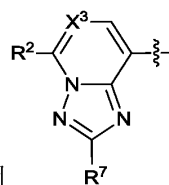
优选地, 每个 R⁵⁻²⁻¹ 独立地为 -OCH₂C(CH₃)₂OH、-N(CH₃)₂、、-NHCH₂C(CH₃)₂OH、、-N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂、 或 -OH;

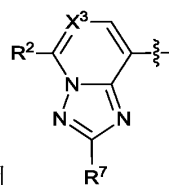
进一步优选地, R² 为 H、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、、-N(CH₃)₂、、-CH₂OCH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂N(CH₃)₂、、-CH₂NHCH₂C(CH₃)₂OH、、、、、-CH₂N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂、、、-C(CH₃)₂OH 或 -CHF₂。



在某些实施方案中, 基团  中, 当 X³ 为 CR³ 时, R³ 的定义优选如下, 其余字母和基团定义均如本发明所定义:

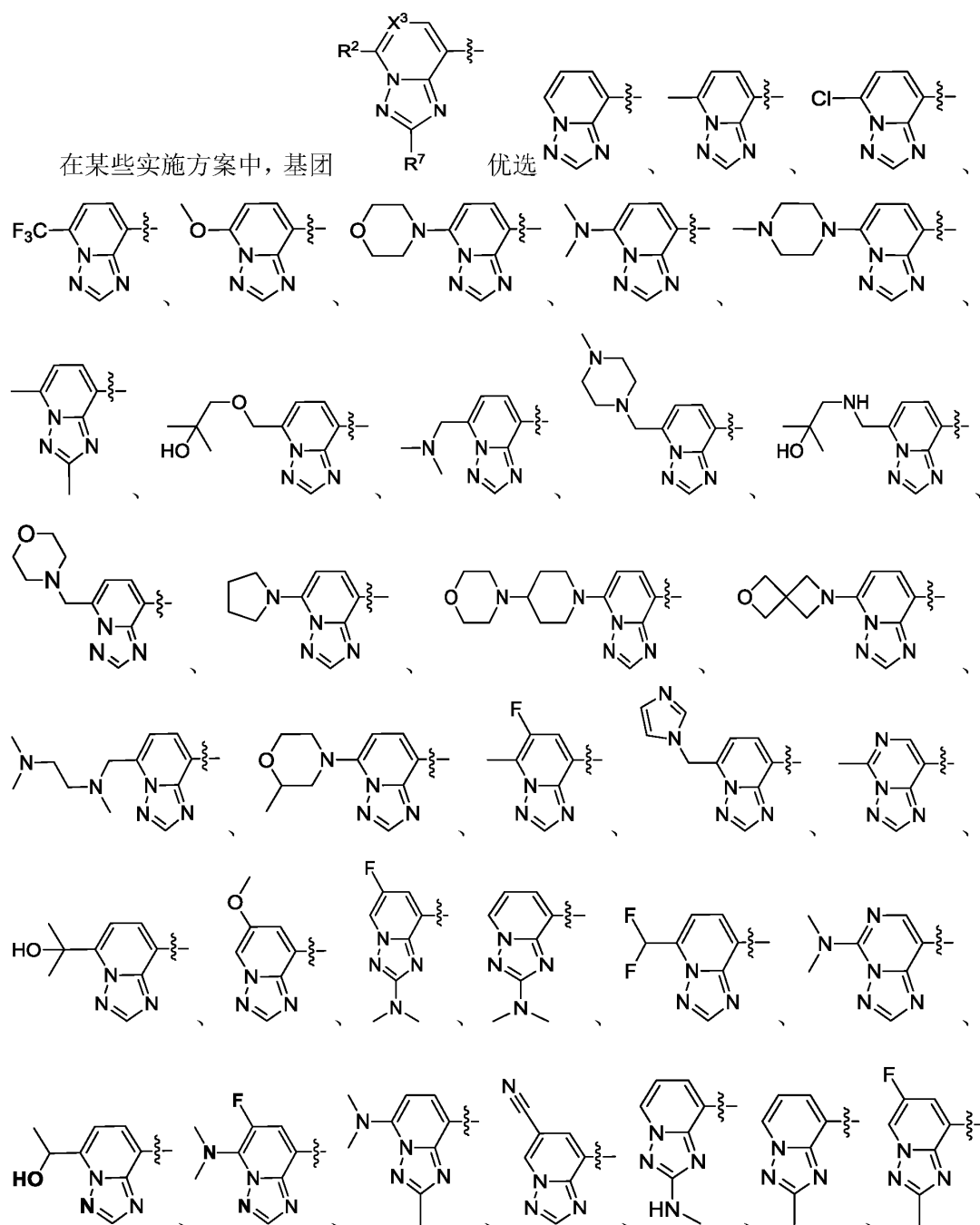
R³ 为 H、卤素、C₁₋₄ 烷氧基或 -CN; 进一步优选地, R³ 为 H、-OCH₃、-F 或 -CN。

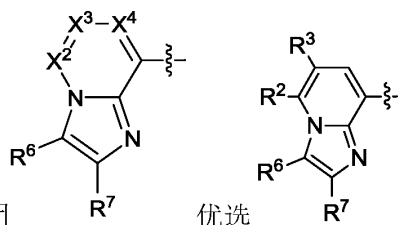
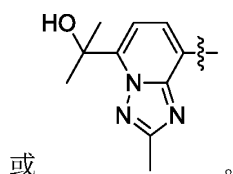


在某些实施方案中, 基团  中, R⁷ 的定义优选如下, 其余字母和基团定

义均如本发明所定义：

R^7 为 H、 C_{1-4} 烷基或 $-NR^aR^b$ ； R^a 和 R^b 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基；进一步优选地， R^7 为 H、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或 $-CH_3$ 。



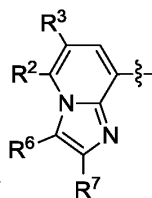


在某些实施方案中，基团

优选

，其中， R^2 和 R^3 、 R^6 和 R^7

的定义均如本发明所定义。



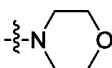
在某些实施方案中，基团

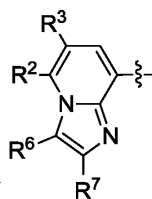
中， R^2 的定义优选如下，其余字母和基团定义

均如本发明所定义：

R^2 为 H、-CN、 C_{1-4} 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{5-2-3} 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CO_2R^{16}$ 、 $-C(=O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-NR^aR^b$ ；其中，每个 R^{16} 和 R^{17} 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基；每个 R^{5-2-3} 独立地为 -OH 或 $-NR^{a1}R^{b1}$ ； R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基；每个 R^{5-2-3} 优选 -OH 或 $-N(CH_3)_2$ ；

进一步优选地， R^2 为 H、-CH₃、-CO₂CH₃、-CH₂OH、-CON(CH₃)₂、-CF₃、-CH₂N(CH₃)₂、

-OCH₃、-N(CH₃)₂、 或 -CN。

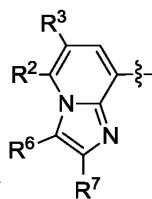


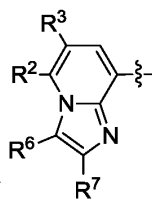
在某些实施方案中，基团

中， R^3 的定义优选如下，其余字母和基团定义

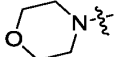
均如本发明所定义：

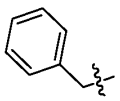
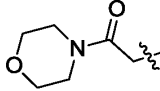
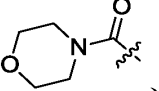
R^3 为 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 $-C(=O)NR^{16}R^{17}$ ； R^{16} 和 R^{17} 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基；进一步优选地， R^3 为 H、-F、-Cl、-CH₃、-OCH₃、-CONH₂、-CONHCH₃ 或 -CON(CH₃)₂。

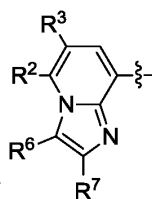


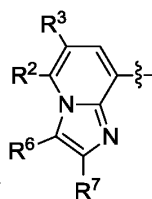
在某些实施方案中，基团  中， R^6 的定义优选如下，其余字母和基团定义均如本发明所定义：

R^6 为 H、卤素、-CN、 C_{1-4} 烷基、被 1、2 或 3 个 R^{5-6-1} 取代的 C_{1-4} 烷基、 $-CO_2R^{16}$ 、 $-C(=O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-(C=O)R^{16-1}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 或 $-POR^{16}R^{17}$ ；每个 R^{16} 和每个 R^{17} 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基； R^{16-1} 为 H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 杂环烷基；每个 R^{5-6-1} 独立地为 C_{6-18} 芳基、 $-C(=O)NR^{16a}R^{17a}$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{16a}$ 、 $-O(C=O)R^{16a}$ 、 $-NH(C=O)R^{16a}$ 、 $-(C=O)R^{16a1}$ 或 $-NR^{a1}R^{b1}$ ； R^{a1} 和 R^{b1} 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基；每个 R^{16a} 和每个 R^{17a} 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基； R^{16a1} 为 C_{3-6} 杂环烷基； R^{16-1} 和 R^{16a1} 中，所述 C_{3-6} 杂环烷基中的杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1、

2、3 或 4 个（例如 ）；

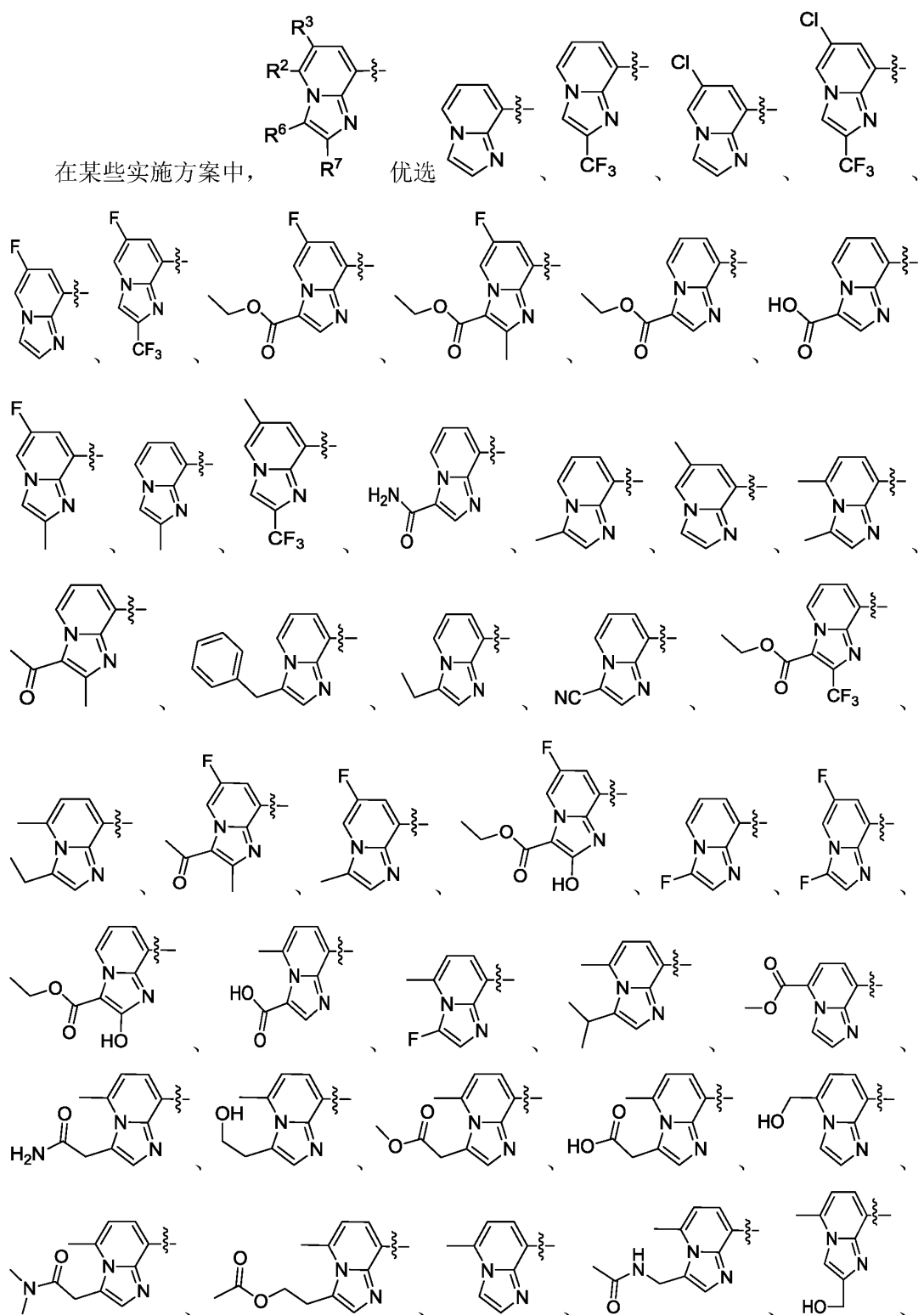
进一步优选地， R^6 为 H、 $-COOCH_2CH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-COCH_3$ 、、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2COOCH_3$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CON(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2OCOCH_3$ 、 $-CH_2NHCOCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、、、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-SO_2Me$ 或 $-PO(CH_3)_2$ 。

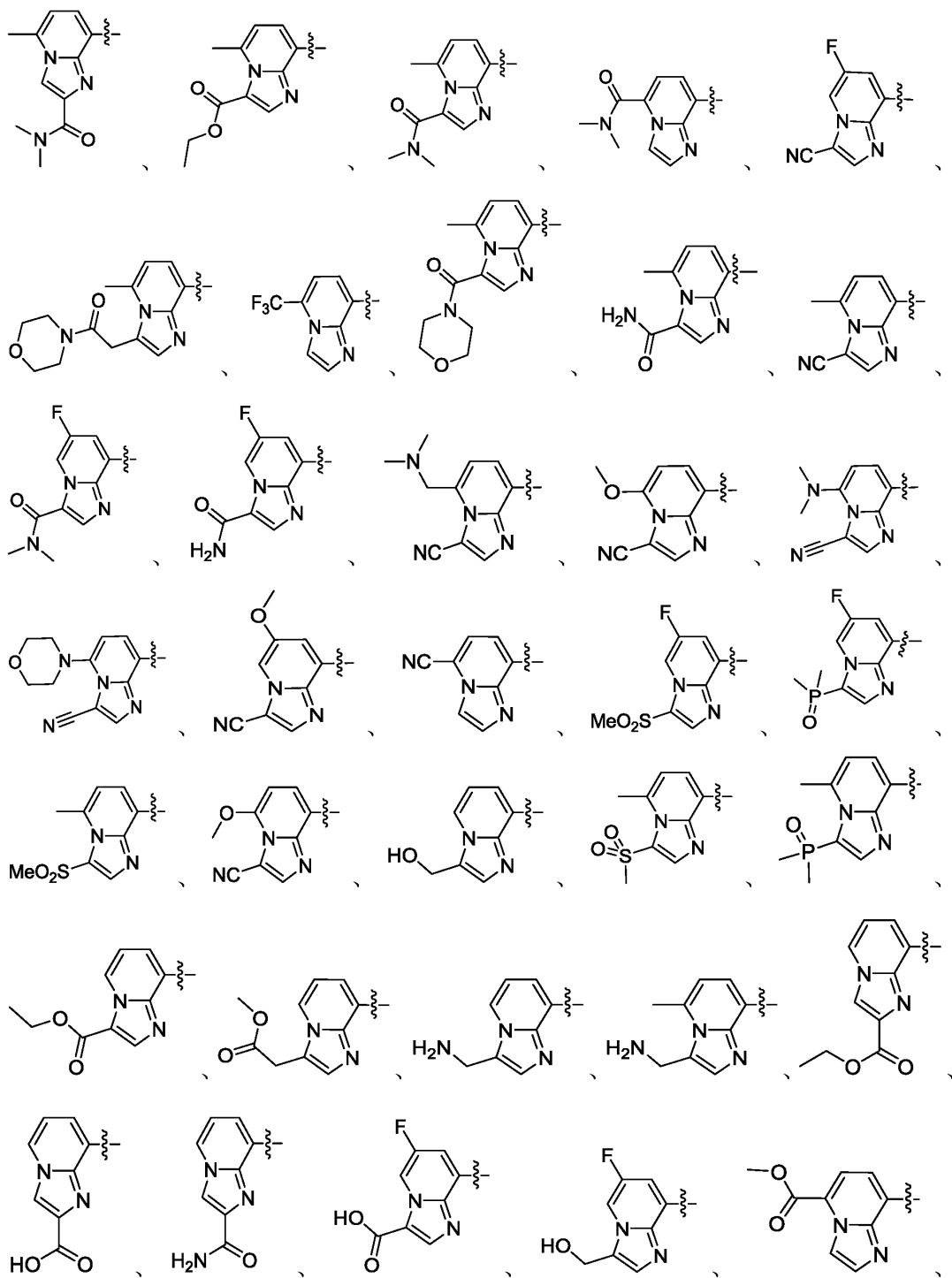


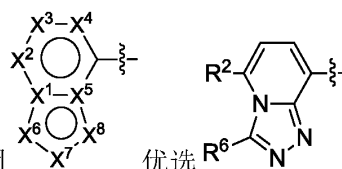
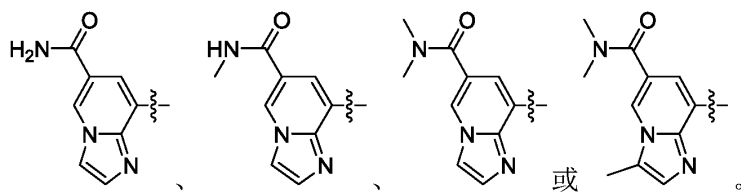
在某些实施方案中，基团  中， R^7 的定义优选如下，其余字母和基团定义均如本发明所定义：

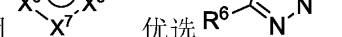
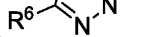
R^7 为 H、 C_{1-4} 烷基、被 1、2 或 3 个羟基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-OH$ 、 $-CO_2R^{16}$ 或 $-C(=O)NR^{16}R^{17}$ ； R^{16} 和 R^{17} 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基；

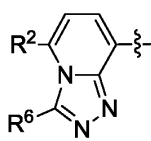
进一步优选地， R^7 为 H、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-COOCH_2CH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 或 $-CON(CH_3)_2$ 。

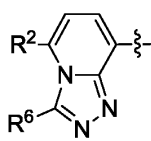




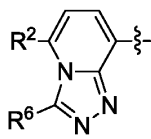


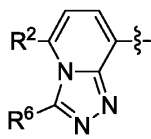
在某些实施方案中，基团  优选 ，其中， R^2 和 R^6 的定义均如本发明所定义。



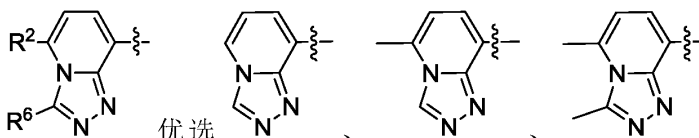
在某些实施方案中，基团  中， R^2 的定义优选如下，其余字母和基团定义均如本发明所定义：

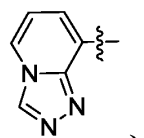
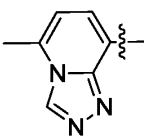
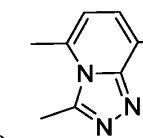
R^2 为 H、卤素、 C_{1-4} 烷基或 $-NR^aR^b$ ； R^a 和 R^b 独立地为 H 或 C_{1-4} 烷基；进一步优选地， R^2 为 H、-Cl、-CH₃ 或 $-N(CH_3)_2$ 。

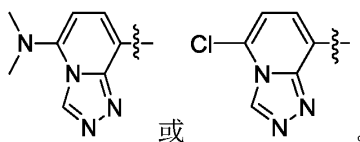


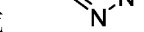
在某些实施方案中，基团  中， R^6 的定义优选如下，其余字母和基团定义均如本发明所定义：

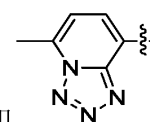
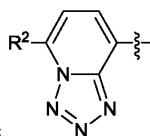
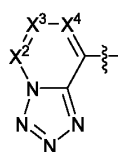
R^6 为 H 或 C_{1-4} 烷基；进一步优选地， R^6 为 H 或 -CH₃。

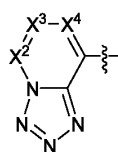
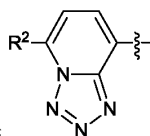
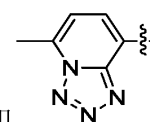


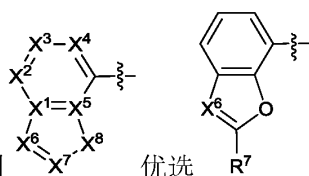
在某些实施方案中， 优选 、、、



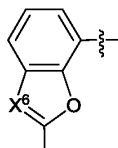
或 。



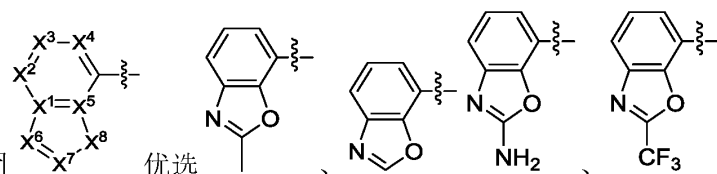
在某些实施方案中， 优选 ， R^2 为 C_{1-4} 烷基；例如 。



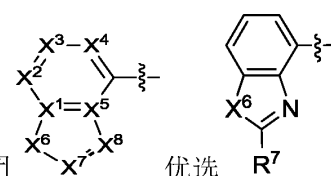
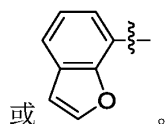
在某些实施方案中, 基团  优选 ; 其中, X⁶ 为 N 或 CH; R⁷ 为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基或 -NR^aR^b; R^a 和 R^b 独立地为 H 或 C₁₋₄ 烷基。



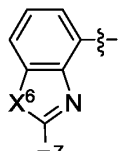
在某些实施方案中，基团 R^7 中， R^7 为 H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。



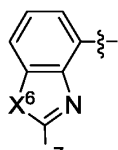
在某些实施方案中，基团



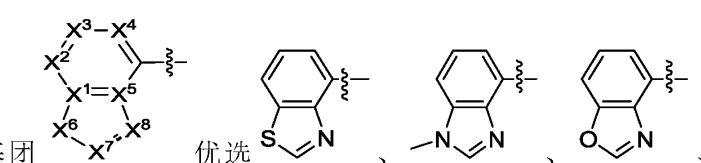
在某些实施方案中，基团  优选 ，X⁶为NR⁶、O或S；R⁶为C₁₋₄烷基；R⁷为H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或-NR^aR^b；R^a和R^b独立地为H或C₁₋₄烷基。



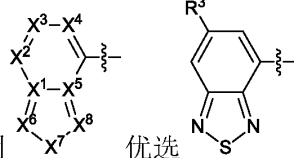
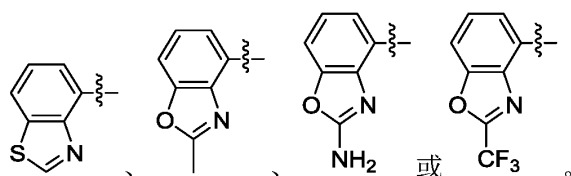
在某些实施方案中，基团 R^7 中， X^6 为 $-\text{NCH}_3$ 、O 或 S。



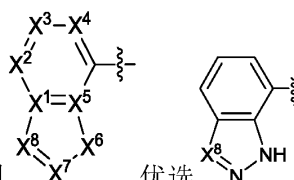
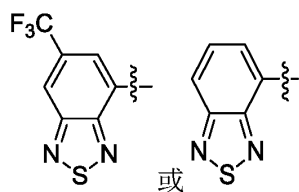
在某些实施方案中，基团 R^7 中， R^7 为 H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。



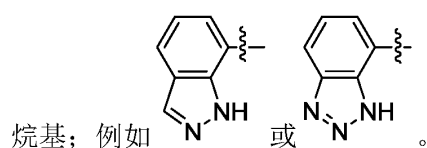
在某些实施方案中，基团



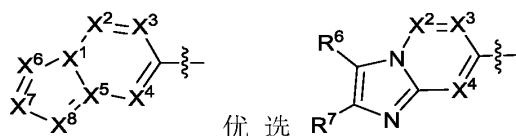
在某些实施方案中，基团 优选 ； R^3 为 H 或 C_{1-4} 卤代烷基；例如



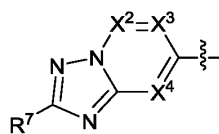
在某些实施方案中，基团 优选 ， X^8 为 CR^8 或 N； R^8 为 H 或 C_{1-4}



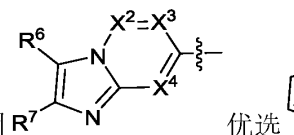
烷基；例如



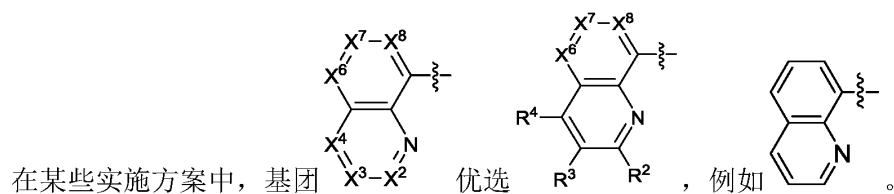
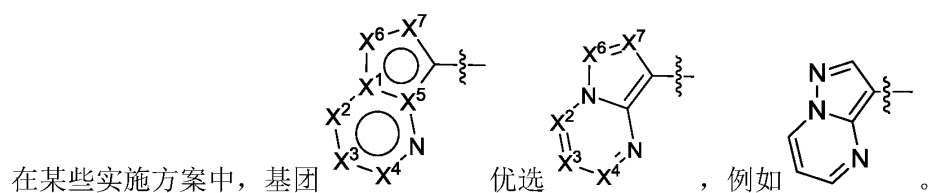
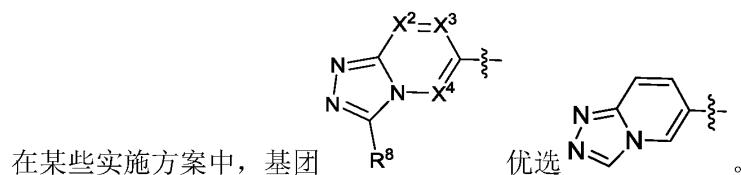
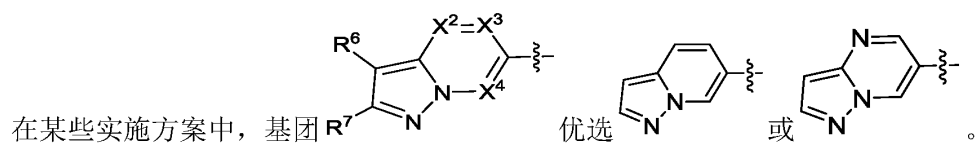
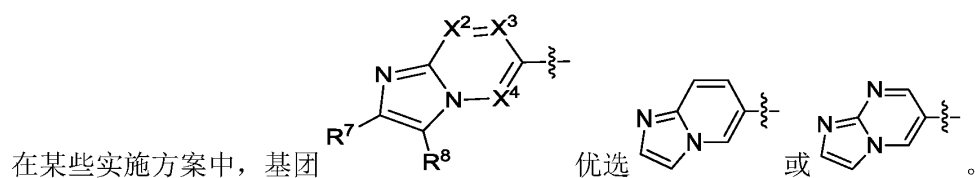
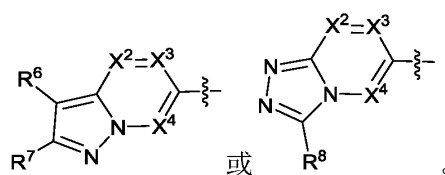
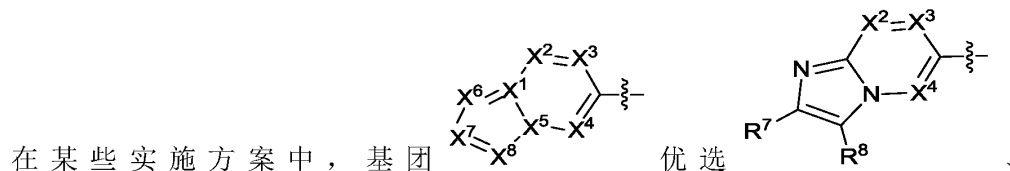
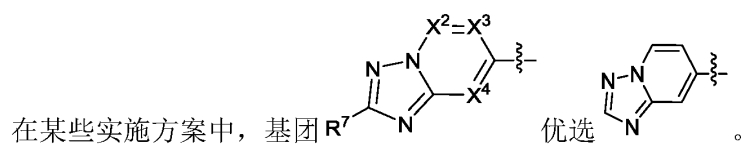
在某些实施方案中，基团 优选 或

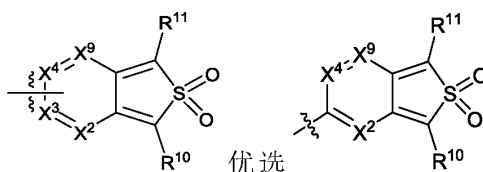


； X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 和 R^7 的定义均如本发明所定义。

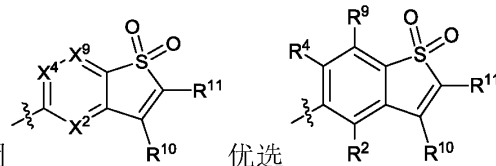
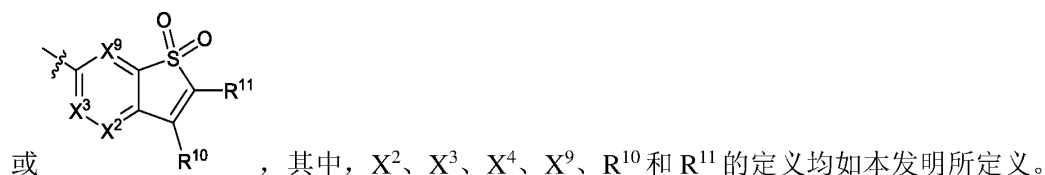
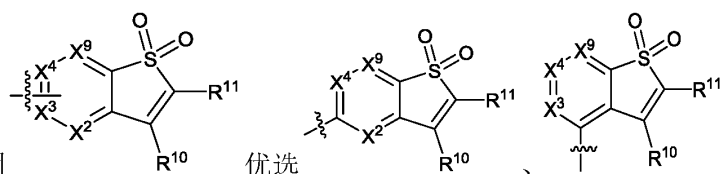
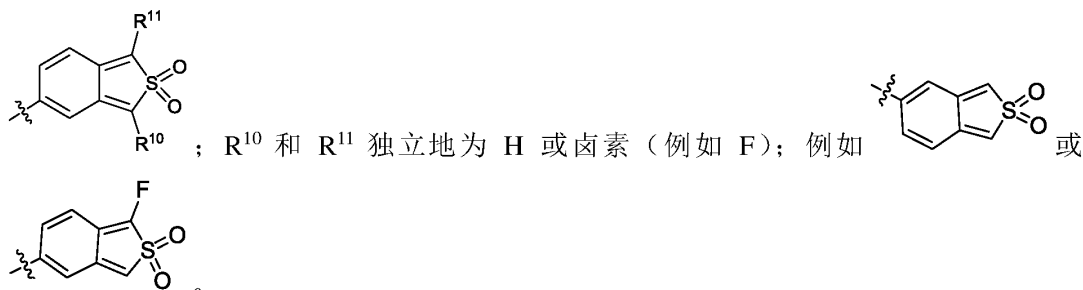


在某些实施方案中，基团 优选 。

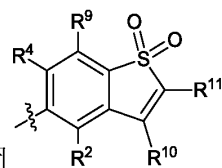




在某些实施方案中，基团 优选 ；进一步优选

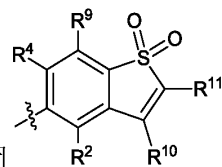


R⁹、R¹⁰和R¹¹的定义均如本发明所定义。



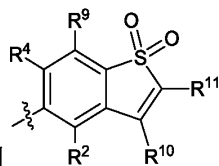
定义均如本发明所定义：

R²为H或卤素；进一步优选地；R²为H或-F。



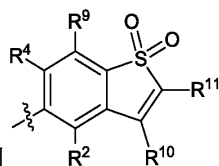
定义均如本发明所定义：

R^4 为 H、卤素或 C_{1-4} 烷基；进一步优选地； R^4 为 H、-F 或 $-CH_3$ 。



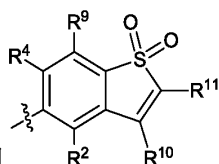
在某些实施方案中，基团 中， R^9 的定义优选如下，其余字母和基团定义均如本发明所定义：

R^9 为 H、卤素或 C_{1-4} 烷基；进一步优选地； R^9 为 H、-F、-Cl 或 $-CH_3$ 。



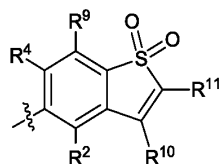
在某些实施方案中，基团 中， R^{10} 的定义优选如下，其余字母和基团定义均如本发明所定义：

R^{10} 为 H、 C_{1-4} 烷基、被 1、2 或 3 个氨基取代的 C_{1-4} 烷基或卤素；进一步优选地， R^{10} 为 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、-F 或 -Cl。



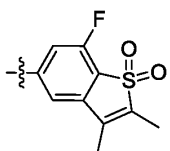
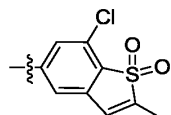
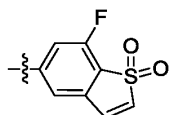
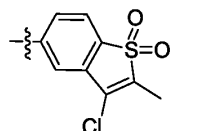
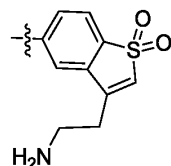
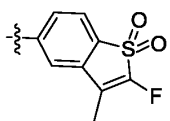
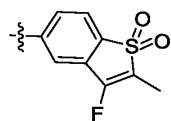
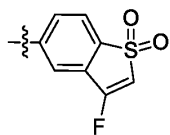
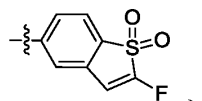
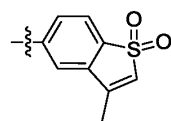
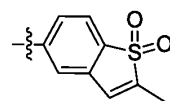
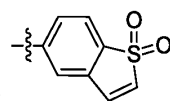
在一优选方案中，基团 中， R^{11} 的定义优选如下，其余字母和基团定义均如本发明所定义：

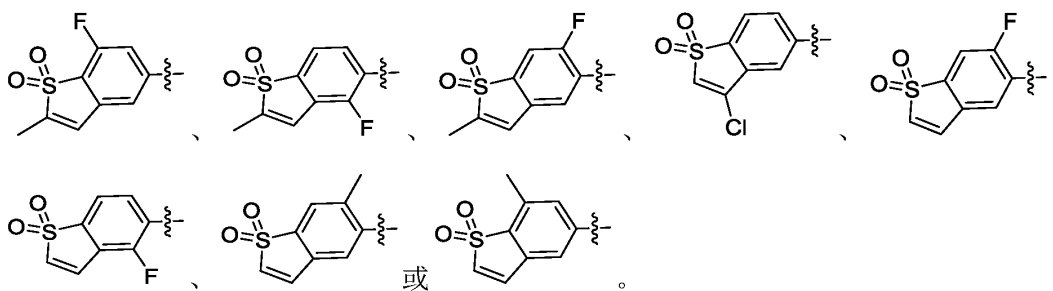
R^{11} 为 H、 C_{1-4} 烷基或卤素；进一步优选地， R^{11} 为 H、 $-CH_3$ 或 -F。



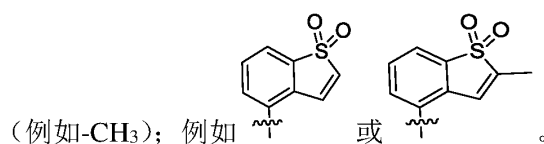
在一优选方案中，基团

优选

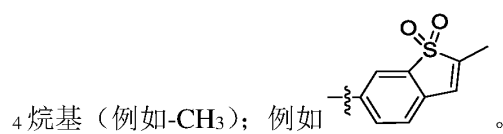




在一优选实施方案中，基团 优选 ; R¹¹ 为 H 或 C₁₋₄ 烷基

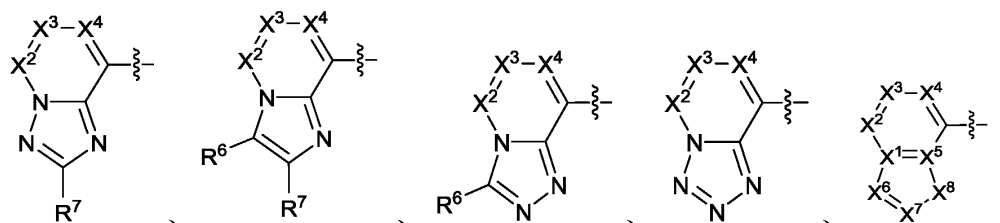


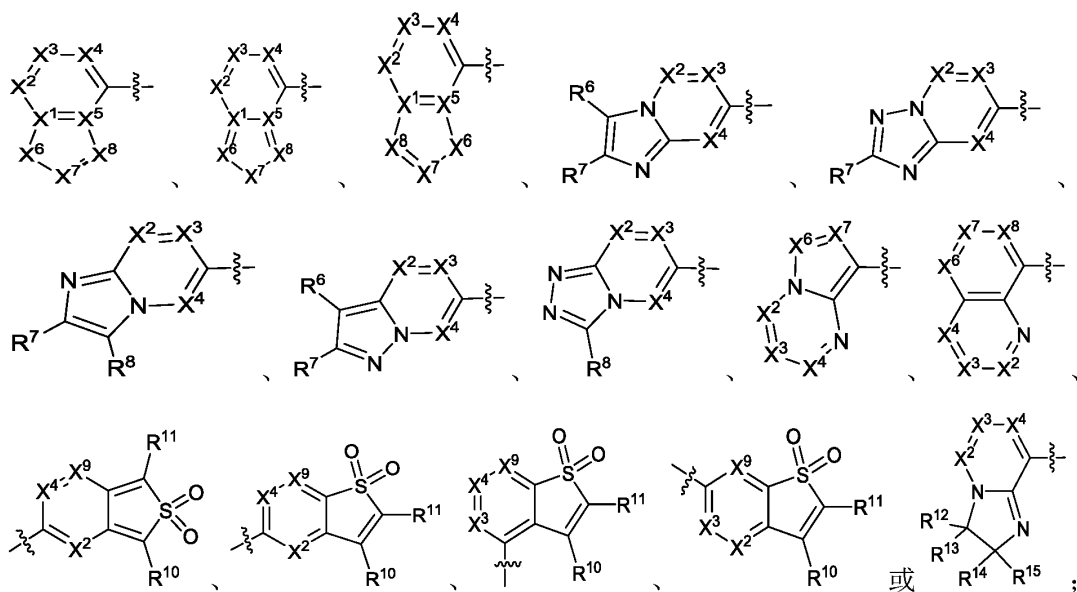
在一优选实施方案中，基团 优选 ; R¹¹ 为 H 或 C₁₋₄



在一优选实施方案中，基团 优选 。

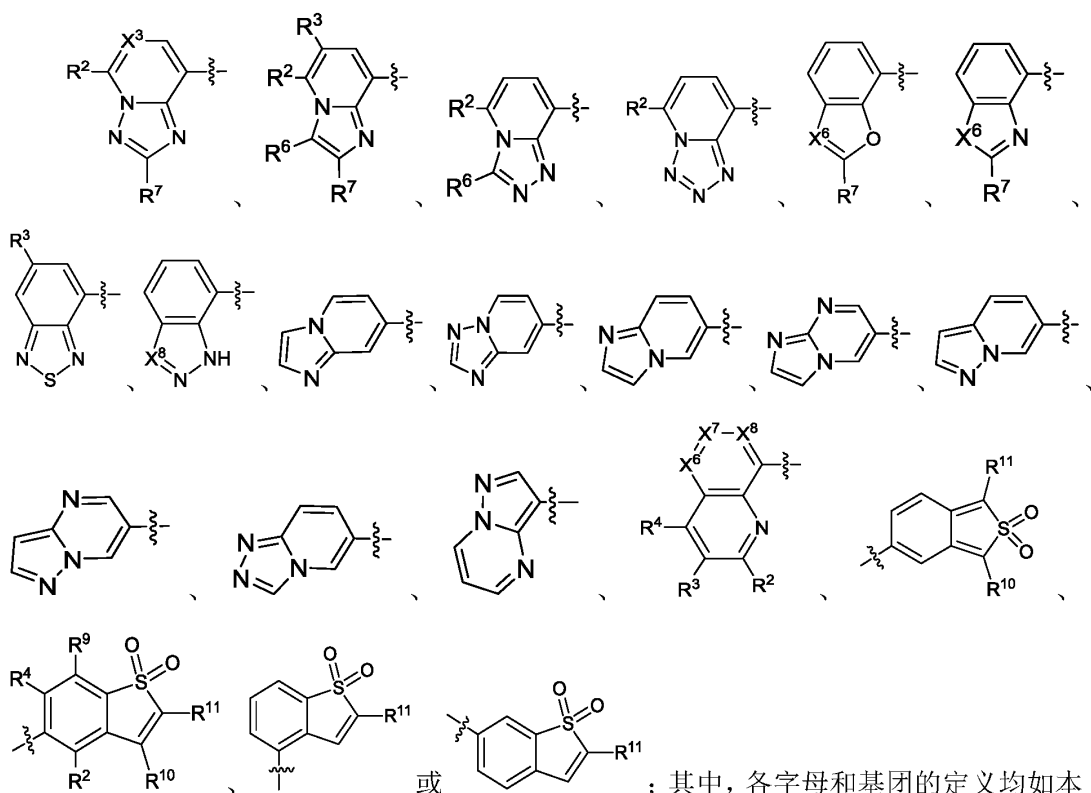
在一优选实施方案中，所述 R¹ 为以下任一结构：





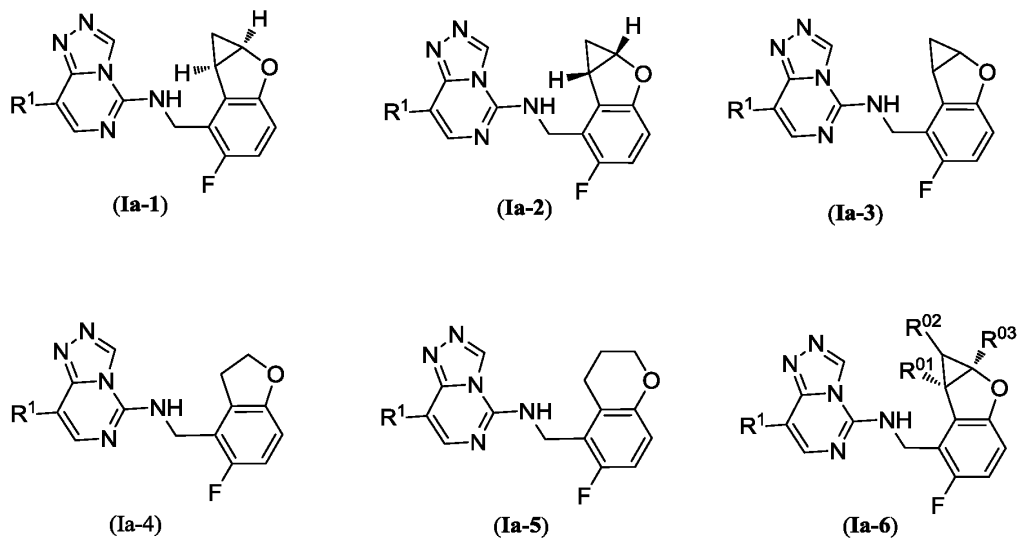
其中，各字母和基团的定义均如本发明所定义。

在一优选实施方案中，所述 R^1 为以下任一结构：



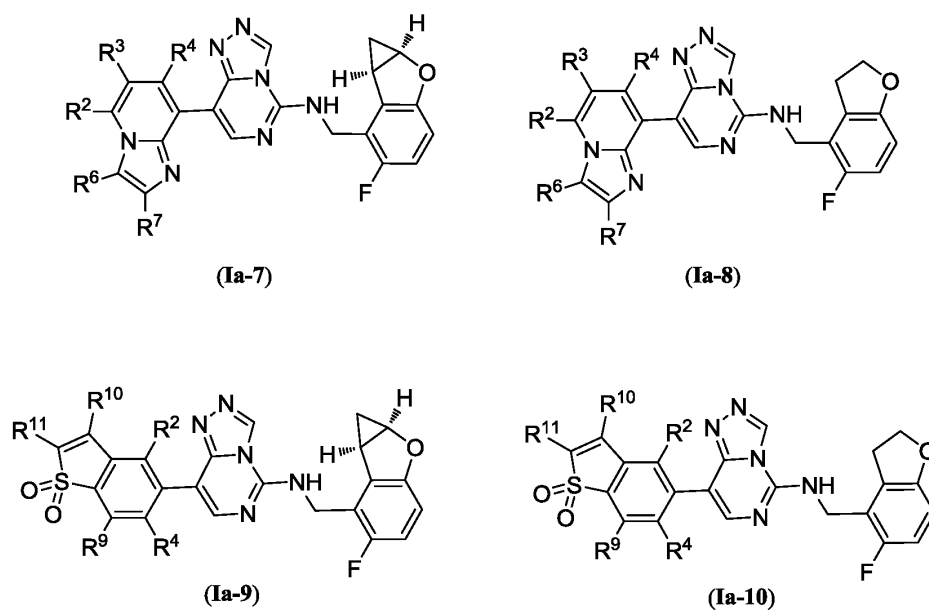
发明所定义。

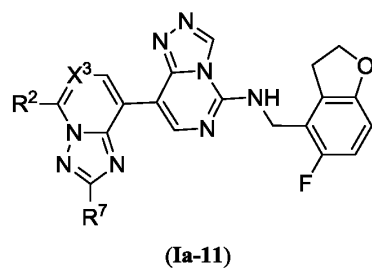
在另一优选例中, 如式(I)所示的化合物为如式(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ia-4)、(Ia-5)或(Ia-6)所示的化合物,



其中 R^1 的定义如上所述。

在另一优选例中, 如式(I)所示的化合物为如式(Ia-7)、(Ia-8)、(Ia-9)、(Ia-10)或(Ia-11)所示的化合物,

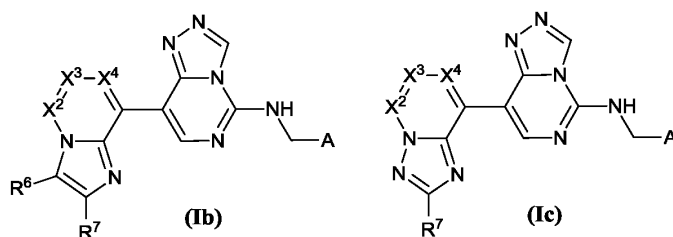




;

其中, X^3 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 的定义如上所述。

在另一优选例中, 如式 (I) 所示的化合物为如式 (Ib) 或 (Ic) 所示的化合物:

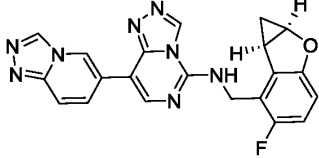
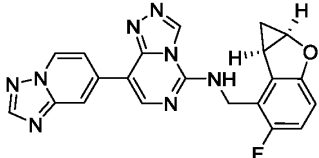
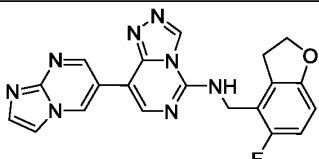
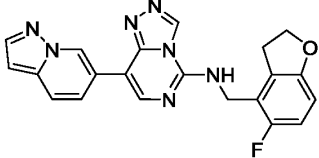
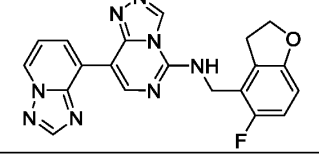
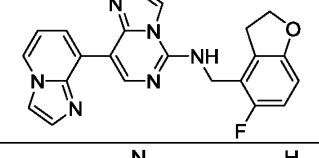
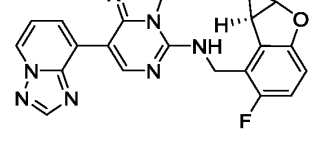
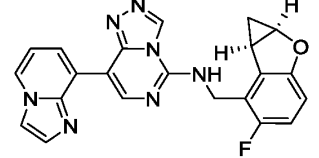


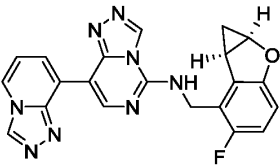
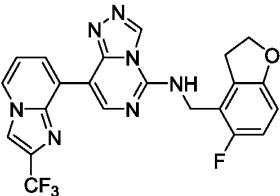
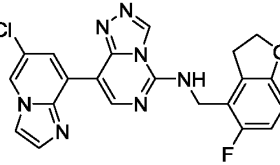
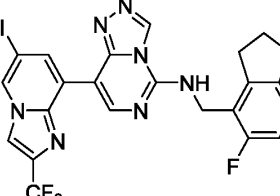
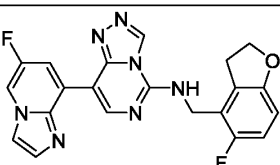
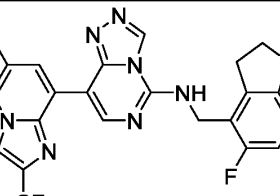
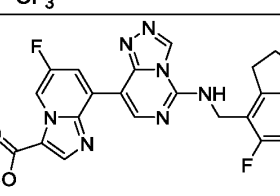
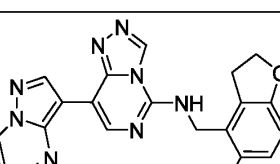
其中, X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 、 R^7 和 A 的定义均如本发明所定义。

在进一步优选例中, 所述如式 (I) 所述的化合物选自下列表 1 所示的化合物:

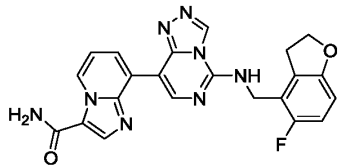
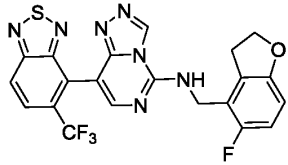
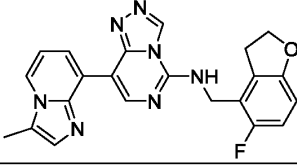
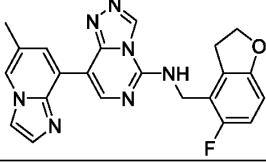
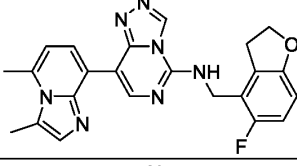
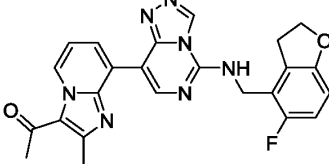
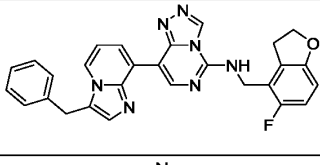
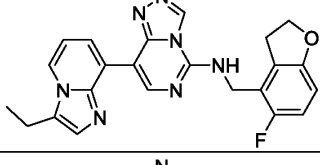
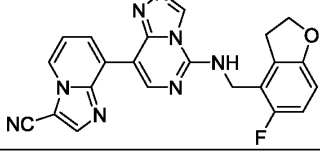
表 1

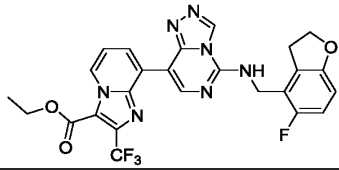
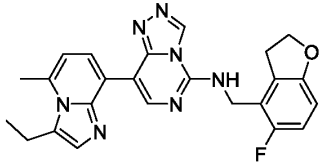
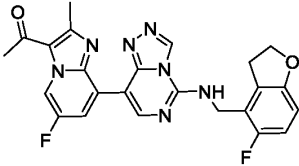
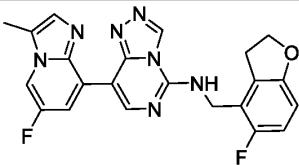
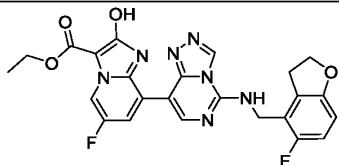
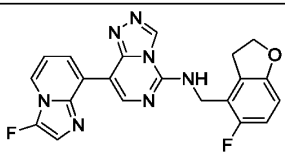
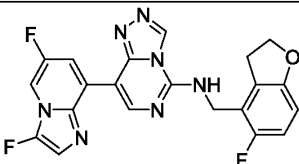
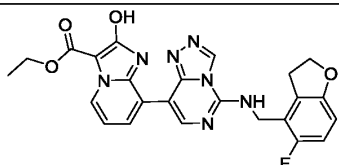
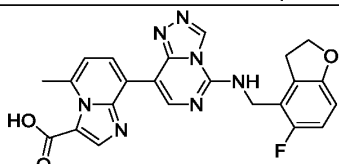
化合物编号	化合物结构	化合物命名
1		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹啉-5-胺
2		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹啉-5-胺
3		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]喹啉-5-胺

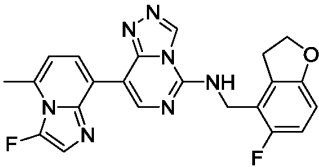
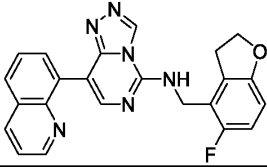
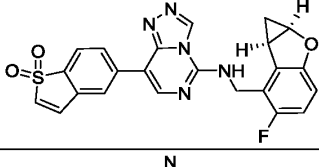
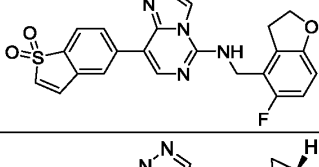
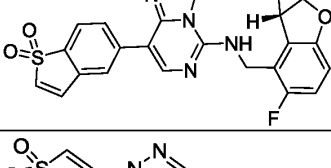
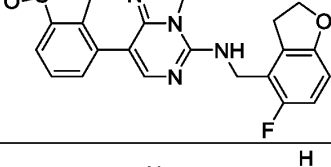
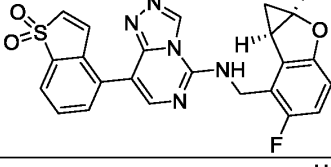
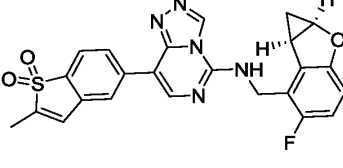
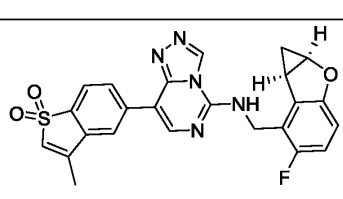
4		8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
5		8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
6		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
7		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
8		8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
9		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
10		8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
11		N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

12		8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
13		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
14		8-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
15		8-(6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
16		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
17		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
18		乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯
19		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

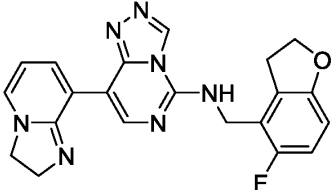
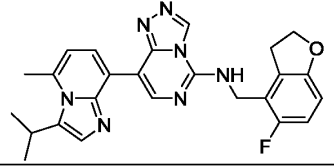
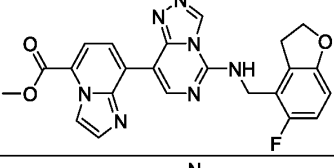
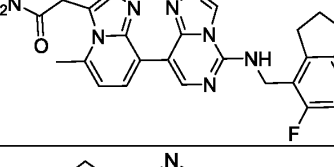
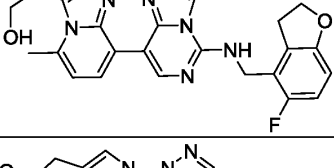
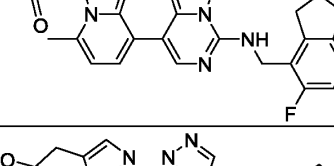
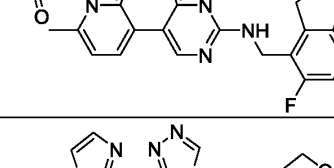
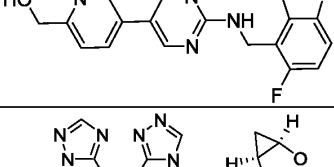
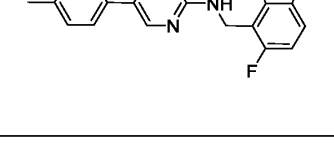
20		乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯
21		乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯
22		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸
23		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
24		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
25		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基苯并[d]噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
26		8-(苯并[d]噁唑-7-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
27		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

28		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺
29		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
30		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
31		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
32		8-(3,5-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
33		1-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-酮
34		8-(3-苯甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
35		8-(3-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
36		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈

37		乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯
38		8-(3-乙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
39		1-(6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-酮
40		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
41		乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯
42		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
43		8-(3,6-二氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
44		乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯
45		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸

46		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-甲基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
47		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(喹啉-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
48		5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物
49		5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物
50		5-(5-(((1aS,6bS)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物
51		4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物
52		4-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物
53		5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物
54		5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

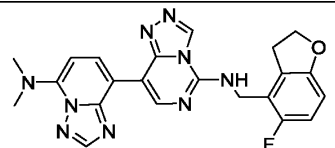
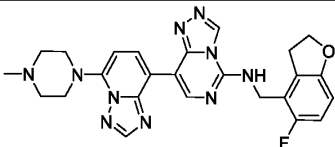
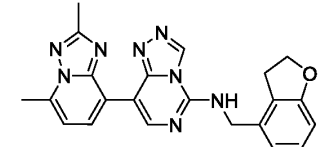
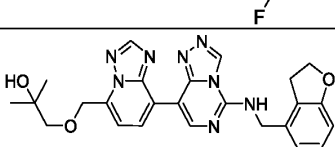
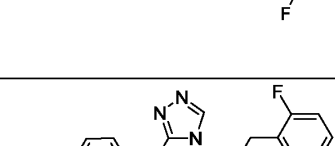
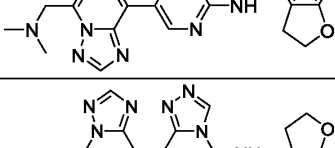
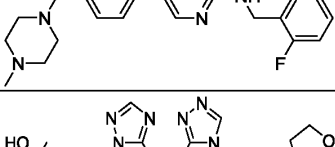
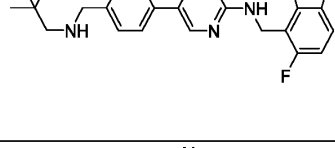
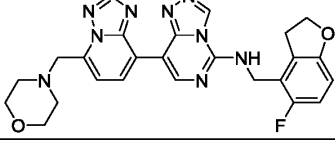
63		5-(5-(((6-氟色烷-5-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物
64		7-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物
65		5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-6-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物
66		7-氯-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物
67		7-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2,3-二甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物
68		1-氟-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物
69		4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物
70		6-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物
71		3-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

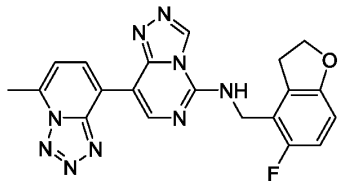
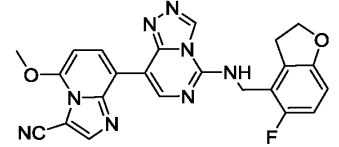
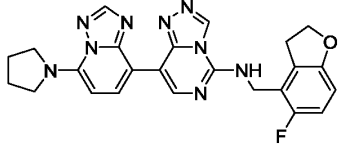
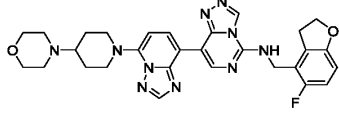
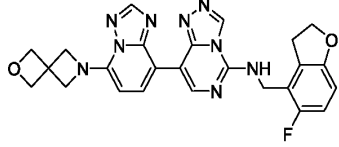
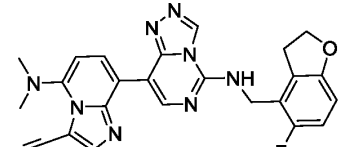
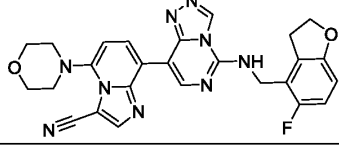
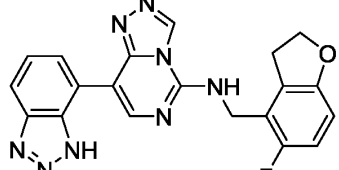
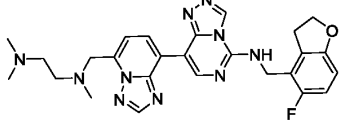
72		8-(2,3-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
73		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-异丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
74		甲基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-羧酸酯
75		2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺
76		2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-醇
77		甲基 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸酯
78		2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸
79		(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)甲醇
80		N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

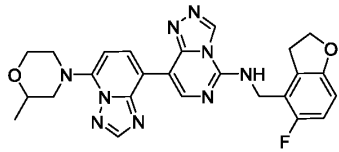
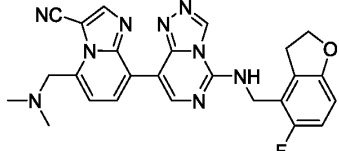
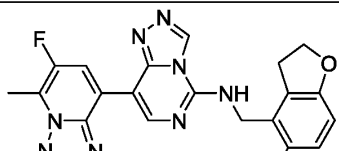
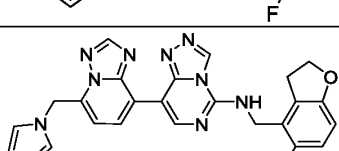
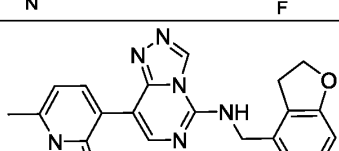
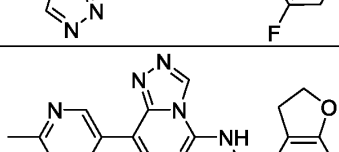
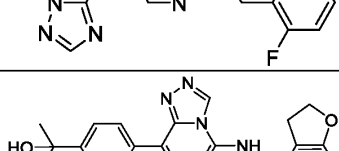
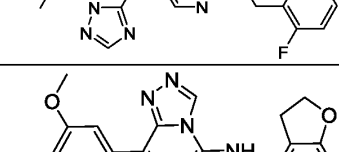
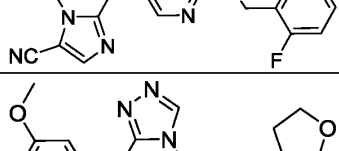
81		2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺
82		2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基乙酸酯
83		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
84		N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
85		N-((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)乙酰胺
86		(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇
87		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
88		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
89		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N,5-三甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺

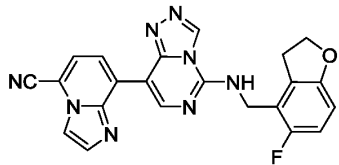
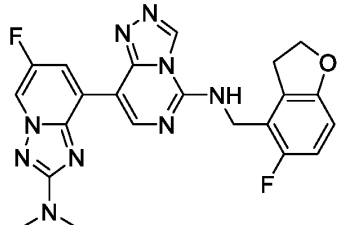
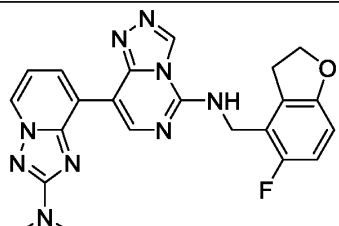
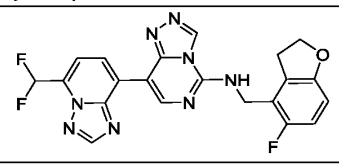
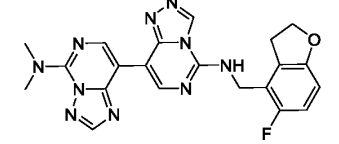
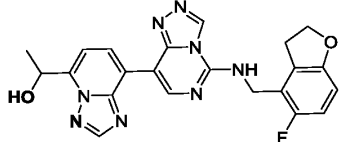
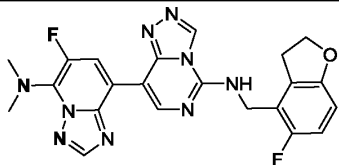
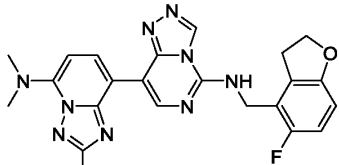
90		乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯
91		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N,5-三甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺
92		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲酰胺
93		6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈
94		2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1-吗啉代乙烷-1-酮
95		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
96		(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮
97		8-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
98		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺

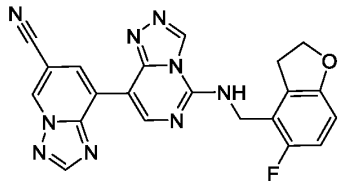
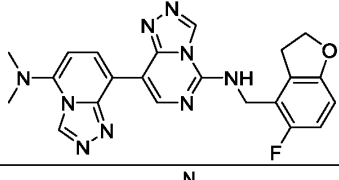
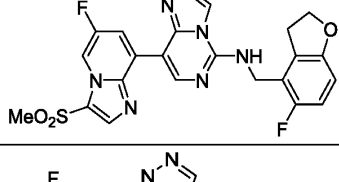
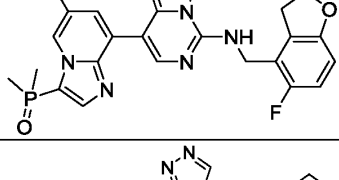
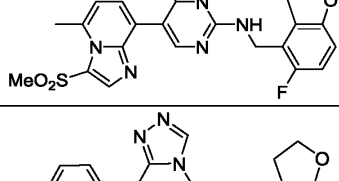
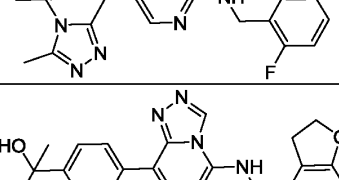
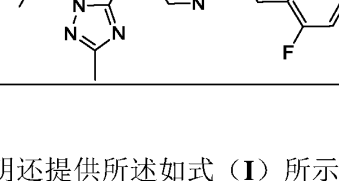
99		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈
100		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
101		2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰肼
102		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
103		8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
104		6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺
105		6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺
106		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
107		8-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

108		8-(5-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
109		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
110		8-(2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
111		1-((8-(5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲氧基)-2-甲基丙烷-2-醇
112		8-(5-((二甲氨基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
113		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
114		1-(((8-(5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲基)氨基)-2-甲基丙烷-2-醇
115		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(吗啉代甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
116		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1H-吲唑-7-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

117		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基四唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
118		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈
119		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
120		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(4-吗啉代哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
121		8-(5-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
122		5-(二甲氨基)-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈
123		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈
124		8-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
125		N1-((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺

126		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(2-甲基咪唑代)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
127		5-((二甲氨基)甲基)-8-(5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈
128		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
129		8-(5-((1H-咪唑-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
130		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
131		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
132		2-(8-(5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙烷-2-醇
133		8-(5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈
134		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

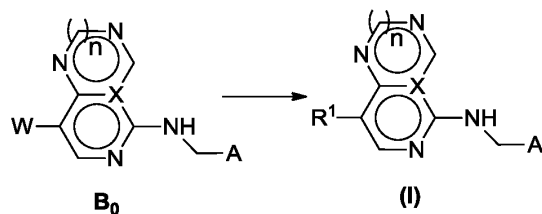
135		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲腈
136		8-(2-(二甲氨基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
137		8-(2-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
138		8-(5-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
139		8-(5-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
140		1-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙烷-1-醇
141		8-(5-(二甲氨基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
142		8-(5-(二甲氨基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

143		8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈
144		8-(5-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
145		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-3-(甲磺酰)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
146		(6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二甲基磷氧化
147		N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-3-(甲磺酰)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺
148		8-(3,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-c]嘧啶-5-胺
149		2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙烷-2-醇

本发明还提供所述如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物的同位素标记化合物。所述同位素标记化合物中所述同位素选自 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。式 (I) 化合物中能够被同位素标记的原子包括但不限于氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘等，它们可分别被同位素 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 等代替。

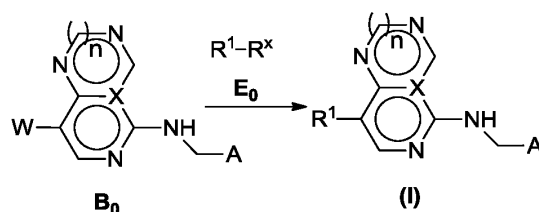
本发明还提供所述如式 (I) 所示的化合物的制备方法，其包含如下步骤：

将卤代中间体化合物 **B₀** 进行偶联反应后得到如式 (I) 所示的化合物,



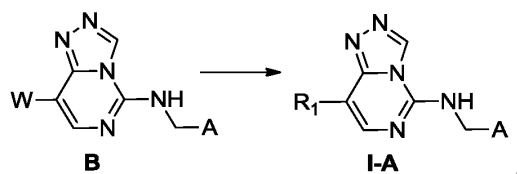
其中, **W** 代表卤素, 优选 Br; **A**、**R¹**、**X**、**n** 的定义如上所述。

本发明中, 将卤代中间体 **B₀** 与中间体 **E₀** 进行偶联反应得到如式 (I) 所示的化合物;



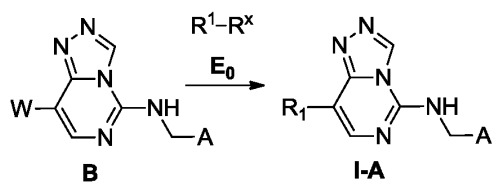
其中, **W** 代表卤素, 优选 Br; **R^x** 为 -B(OH)₂ 或 ; **A**、**R¹**、**X**、**n** 的定义如上所述。

其中一优选例中, 将卤代中间体化合物 **B** 进行偶联反应后得到如式 **I-A** 所示的化合物, 反应方程式如下:



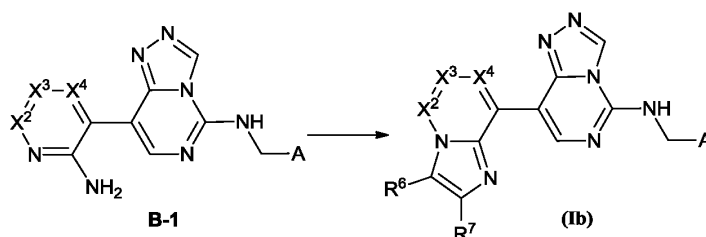
其中, **W** 代表卤素, 优选 Br; **A**、**R¹** 的定义如上所述。

其中一优选例中, 将卤代中间体化合物 **B** 与中间体 **E₀** 进行如下所示的偶联反应后得到如式 **I-A** 所示的化合物;



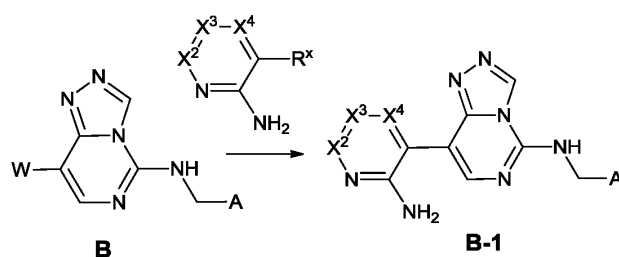
其中, **W** 代表卤素, 优选 Br; **R^x** 为 -B(OH)₂ 或 ; **A**、**R¹** 的定义如上所述。

本发明还提供如式 (Ib) 所示的化合物的制备方法, 其包含如下步骤: 中间体 **B-1** 进行如下所示的关环反应后得到如式 (Ib) 所示的化合物;



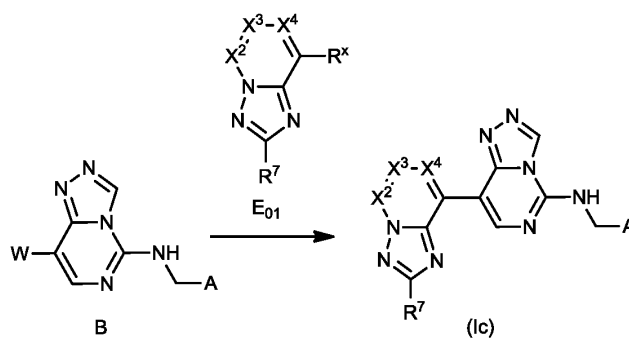
其中, X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^6 、 R^7 和 A 的定义均如本发明所定义。

所述如式 (Ib) 所示的化合物的制备方法还可进一步包含如下步骤: 将卤代中间体化合物 **B** 进行偶联反应后得到中间体 **B-1**:



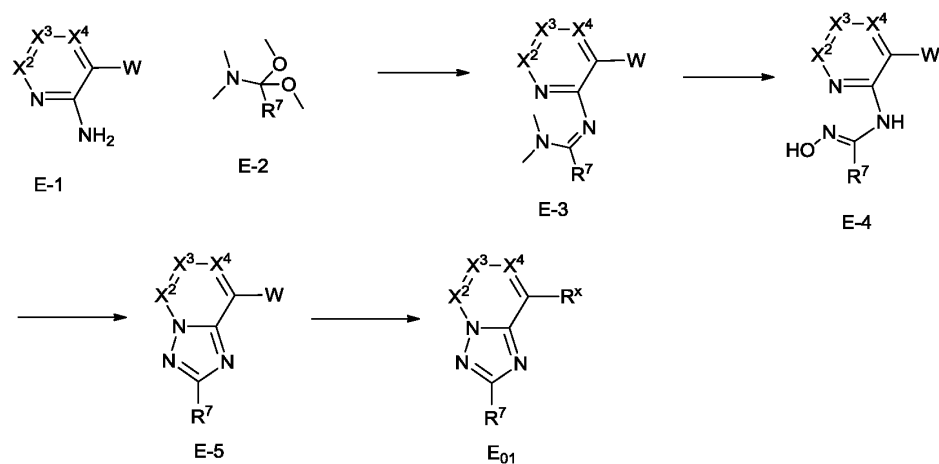
其中, **W** 代表卤素, 优选 Br; R^x 为 $-B(OH)_2$ 或 $-B(O-C(CH_3)_3)_2$; **A**、 X^2 、 X^3 和 X^4 的定义如本发明所定义。

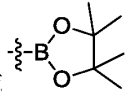
本发明还提供如式 (Ic) 所示的化合物的制备方法, 包含如下步骤: 将卤代中间体化合物 **B** 与中间体 **E01** 进行如下所示的偶联反应后得到如式 (Ic) 所示的化合物;



其中, **W** 代表卤素, 优选 Br; R^x 为 $-B(OH)_2$ 或 $-B(O-C(CH_3)_3)_2$; **A**、 R^1 的定义如上所述。

所述如式 (Ic) 所示的化合物的制备方法, 其还可进一步包含如下步骤制备中间体

E₀₁;

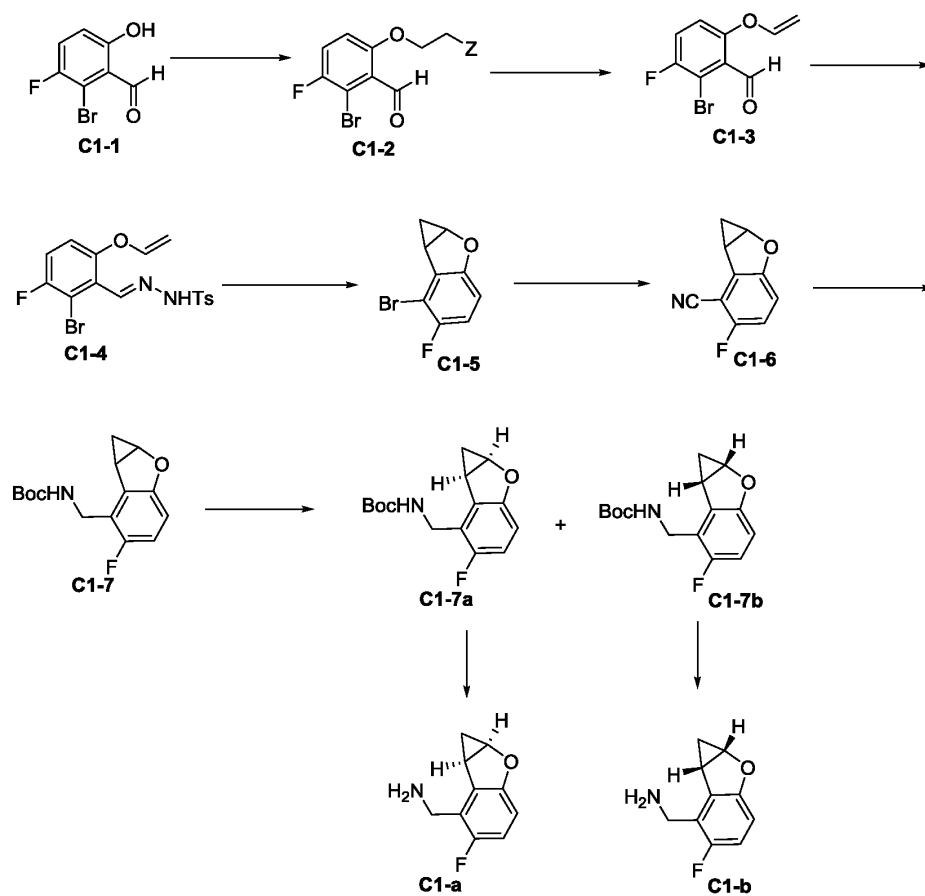
其中, **W** 代表卤素, 优选 Br; R^x 为 -B(OH)₂ 或 ; X²、X³、X⁴ 和 R⁷ 的定义

均如本发明所定义。

本发明还提供一种中间体化合物 **C1-7**、**C1-a** 或 **C1-b** 的制备方法, 包括以下步骤:

化合物 **C1-1** 与 1,2 二卤代乙烷 (例如 1,2 二溴乙烷) 反应得到化合物 **C1-2**, **C1-2** 经过消除反应后得到化合物 **C1-3**, **C1-3** 与对甲苯磺酰肼缩合得到磺酰肼 **C1-4**, **C1-4** 关呋喃并三元环反应得到化合物 **C1-5**, **C1-5** 的溴原子催化条件下被氰基取代得到化合物 **C1-6**, 氰基还原成胺基并原位 Boc 酸酐保护得到 **C1-7**;

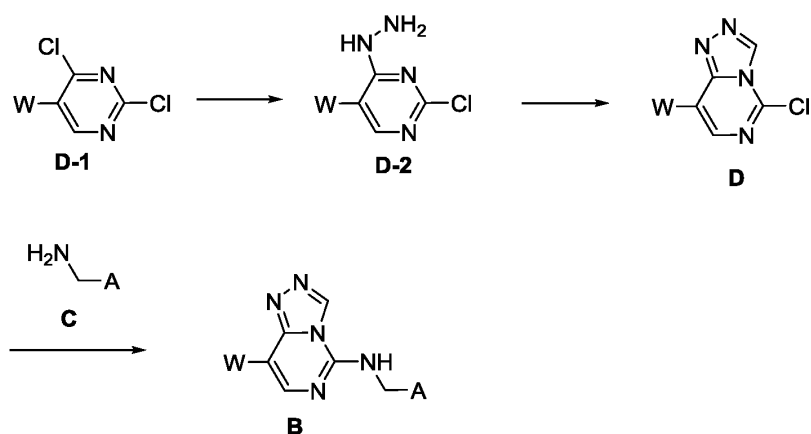
和/或, 进一步, **C1-7** 经过手性 SFC 分离得到 **C1-7 a** 和 **C1-7b**, **C1-7 a** 和 **C1-7b** 分别脱去保护基得到 **C1-a** 和 **C1-b**。



其中 Z 为卤素（例如 Cl、Br 或 I），优选 Br。

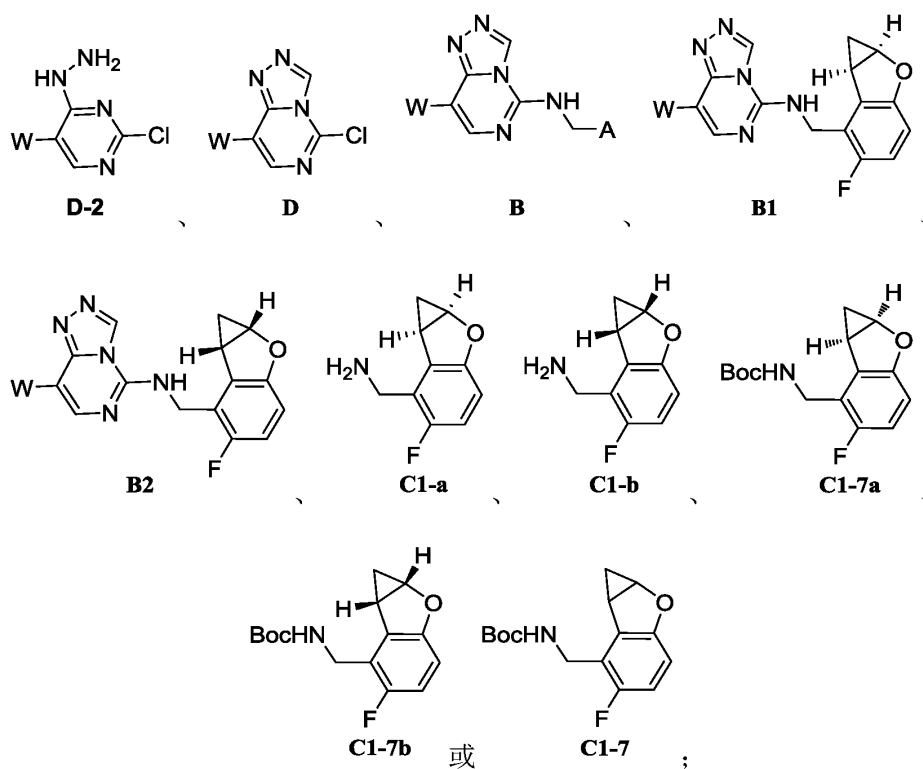
本发明还提供一种中间体化合物 **B** 的制备方法，包括以下步骤：

化合物 **D-1** 和水合肼反应得到化合物 **D-2**，化合物 **D-2** 与原甲酸三甲酯在催化剂（例如三氟乙酸）作用下关环得到中间体 **D**，**D** 与中间体 **C** 反应得到中间体 **B**，反应方程式如下：



其中，W、A 的定义如上所述。

本发明还提供中间体化合物：



其中，W 代表卤素（例如 Cl、Br 或 I）。

本发明所涉及到的溶剂例如可选自：甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、二甲苯、氯苯、水、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、二氧六环、DMF、乙腈、DMSO、NMP、THF 或其组合；例如选自二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、二氧六环、DMF、乙腈、DMSO、NMP、THF 或其组合。

本发明所涉及到的碱可包括有机碱和无机碱。

本发明所涉及到的有机碱例如可选自：TEA、DIPEA 或其组合。

本发明所涉及到的无机碱例如可选自：氢化钠、甲醇钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇锂、LiHMDS、LDA、丁基锂、氢氧化钾、醋酸钾、氢化铝锂或其组合；例如选自氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、叔丁醇钾、叔丁醇钠、LiHMDS、LDA、丁基锂或其组合。

本发明所述的如式 (I) 所示化合物的同位素标记化合物可通过与未标记化合物类似的合成方法来制备，所不同的是把未标记的起始原料和/或试剂换成同位素标记的起始原料和/或试剂。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含如上所述的如式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体、其溶剂化物或它们的同位素标记化合物以及药学上可接受的辅料。所述药学上可接受的辅料可以为稀释剂、吸收剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂中的一种或多种。

本发明还提供了如上所述的式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体、其溶剂化物或它们的同位素标记化合物，或如上所述的药物组合物在制备药物中的用途。所述的药物优选治疗癌症的药物。

本发明还提供了如上所述的式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体、其溶剂化物或它们的同位素标记化合物，或如上所述的药物组合物在制备治疗与 EED 蛋白和/或 PRC2 蛋白复合物作用机理相关的癌症药物方面的用途。

优选地，所述癌症包括但不限于扩散大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤等淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、间皮瘤、胃癌、恶性横纹肌样瘤、肝癌、前列腺癌、乳腺癌、脑瘤包括神经母细胞瘤、胶质瘤、胶质母细胞瘤和星形细胞瘤、宫颈癌、结肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、食管癌、头颈癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌、直肠癌、甲状腺癌、甲状旁腺肿瘤、子宫肿瘤和软组织肉瘤等等。

优选地，所述化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体、其溶剂化物或它们的同位素标记化合物与其他药物联合使用；更优选地，所述其他药物选自抗癌药、肿瘤免疫药物、抗过敏药、止吐药、镇痛药或细胞保护药物。

本发明还提供了一种药物制剂，其包含如上所述的如式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体、其溶剂化物或它们的同位素标记化合物，或如上所述的药物组合物。所述药物制剂优选为片剂、胶囊（如持续释放或定时释放的胶囊）、药丸、粉末、颗粒（如小颗粒）、酞剂、酞剂、悬浮液（如纳米混悬液、微悬浮液）

和喷雾干燥的分散体等形式的悬浮物、糖浆、乳液、溶液等形式。所述药物制剂优选的给药方式为口服、舌下含服、包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射、注入等形式的注射、鼻部服用（比如鼻膜吸入）、局部表面（如乳霜和药膏）给药、直肠给药（如栓剂）等等方式。本发明公开的化合物可以单独服用也可以与适当的药物载体一起服用。

本发明还提供了前述的药物制剂可配方成适当的药物剂量以方便并控制药物的服用量。本发明公开的化合物的剂量方案根据具体的因素有所不同，比如药效学及服用的方式、服用对象、性别、年龄、健康状况以及服药对象的体重、病情特征、其它同时服药状况、服药的频率、肝肾功能以及想达到的效果等等。本发明公开的化合物可以每天单剂量的服用，也可以总剂量分多次服用（比如每天两至四次）。

本发明还提供了一种治疗癌症的方法，其包括向需要此治疗的患者给予治疗有效量的如上所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物或它们的同位素标记化合物，或如上所述的药物组合物。所述的癌症包括但不限于扩散大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、非霍奇金森淋巴瘤等淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、间皮瘤、胃癌、恶性横纹肌样瘤、肝癌、前列腺癌、乳腺癌、脑瘤包括神经母细胞瘤、胶质瘤、胶质母细胞瘤和星形细胞瘤、宫颈癌、结肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、食管癌、头颈癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌、直肠癌、甲状腺癌、甲状旁腺肿瘤、子宫肿瘤和软组织肉瘤等等。

本发明还提供了式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物或前述同位素标记化合物与其他药物联合使用，所述其他药物选自：抗癌药、肿瘤免疫药物、抗过敏药、止吐药、镇痛药、细胞保护药物等等，一起联用具有更好的效果。

本发明中，所述的癌症优选与 EED 蛋白和/或 PRC2 蛋白复合物相关的癌症。

本发明还提供了一种抑制 EED 蛋白和/或 PRC2 蛋白复合物活性的方法，其包括给予受试者治疗有效量的如上所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物或它们的同位素标记化合物，或如上所述的药物组合物。

本发明还提供了一种阻断 EED 与 H3K27（例如 H3K27me3）结合的方法，其包括给予受试者治疗有效量的如上所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、前药、立体异构体或其溶剂化物或它们的同位素标记化合物，或如上所述的药物组合物。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在

此不再一一累述。

术语说明

除非另外定义，否则本文中所用的全部技术与科学术语均具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

如本文所用，在提到具体列举的数值中使用时，术语“约”意指该值可以从列举的值变动不多于 1%。例如，如本文所用，表述“约 100”包括 99 和 101 之间的全部值(例如，99.1、99.2、99.3、99.4 等)。

如本文所用，术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之，所述术语也包括“基本上由...构成”、或“由...构成”。

基团定义

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如， C_{1-6} 烷基是指具有总共 1 至 6 个碳原子(如 1,2,3,4,5,6 个碳原子)的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

在本申请中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“羟基”是指-OH 基团。

“羰基”是指-C(=O)-基团。当  中的 R 为羰基时,  为 .

“氰基”是指-CN。

“氨基”是指-NH₂。

“取代的氨基”是指被一个或两个如下文所定义的烷基、烷基羰基、芳烷基、杂芳烷基取代的氨基,例如,单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰氨基、芳烷基氨基、杂芳烷基氨基。

“羧基”是指-COOH。

在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分(例如用在卤素取代的烷基等基团中),术语“烷基”是指完全饱和的直链或支链的烃链基,仅由碳原子和氢原子组成、具有例如 1 至 12 个(优选 1 至 8 个,更优选 1 至 6 个,更优选 1 至 4 个)碳原子,且通过单键与分子的其余部分连接,例如包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。

在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“卤代烷基”是指烷基(如本发明中所定义)中的一个或多个氢原子被卤素(如本发明中所定义)所取代,卤素的个数可以是一个或多个;当卤素的个数为多个时,卤素相同或不同。例如,氟代烷基是指烷基被一个或多个氟取代。卤代烷基的例子包括但不限于三氟甲基和二氟甲基。

本申请中,优选地,“杂环烷基”中碳原子数为 3、4、5 或 6 个,杂原子选自 N、O 和 S,杂原子数为 1、2、3 或 4 个,进一步优选地,碳原子数为 4 或 5 个,杂原子选自 N 和 O,杂原子数为 1 或 2 个;例如 、、 或 。

本申请中,优选地,“杂螺环烷基”中碳原子数为 4、5 或 6 个,杂原子选自 N、O 和 S,杂原子数为 1、2、3 或 4 个,进一步优选地,杂原子选自 N 和 O,杂原子数为 1 或 2 个;例如 .

在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“环烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烷基,其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系,具有 3 至 15 个碳原子,优选具有 3 至 10 个碳原子,更优选具有 3 至 8 个碳原子,且其为饱和或不饱和并可经由任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接。除非本说明书中另外特别指明,环烷基中的碳原子可以任选地被氧化。环烷基的实例包括但不限

于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、1H-茛基、2,3-二氢化茛基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茛基、二环[2.2.1]庚基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茛基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烷基”意指饱和的环烃基。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烯基”意指具有至少一个双键（如碳碳双键）的环烃基。环烯基可以通过其中的双键的原子与分子的其余部分连接。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂环基”意指由 2 至 14 个碳原子以及 1 至 6 个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3 元至 20 元非芳香族环状基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系；其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化；且杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环基中，一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基，条件是与分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。就本发明的目的而言，杂环基优选包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 11 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团，更优选包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 8 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。杂环基的实例包括但不限于：吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、噻嗪基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“芳基”意指具有 6 至 18 个碳原子(优选具有 6 至 10 个碳原子)的共轭烃环体系基团。就本发明的目的而言，芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环境基或杂环基稠合，条件是芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、茛基、2,3-二氢-1H-异吡啶基、2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等。

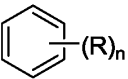
在本申请中，术语“芳基烷基”是指被上文所定义的芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂芳基”意指环内具有 1 至 15 个碳原子(优选具有 1 至 10 个碳原子)和 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 16 元共轭环系基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环境基或杂环基稠合，条件是杂芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。就本发明的目的而言，杂芳基优选包含 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 12 元芳香性基团，更优选包含 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元芳香性基团或者包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香性基团（例如杂芳基为 C₁-C₅ 的杂芳基，其中杂原子选自 N、O 和 S，杂原子数为 1、2、3 或 4）。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吲嗪基、异吲哚基、吲唑基、异吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、二氮萘基、萘啶基、喹噁啉基、蝶啶基、呋唑基、呋啉基、菲啶基、菲咯啉基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噁啉基、噻唑啉基、苯硫基、中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噻唑基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-b]哒嗪、咪唑并[1,2-a]吡嗪等。

在本申请中，“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。本发明权利要求书和说明书部分所述的“任选地”的取代基选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基。

在本发明中，术语“取代”或“取代基”是指一个或多个氢原子被指定的基团所代替。当没有指明取代基的个数时，取代基可以为一个或多个；当没有指明取代位置时，取代可以在任何位置，但是只有形成一个稳定的或者是化学意义上可行的化学物才是被允许的。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任

选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。例如，在 

中，当 n 为 2 时，表示苯环被 2 个 R 取代，并且每个 R 都有独立的选项，即 2 个 R 可以相同，也可以不同。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

当本发明的化合物中含有烯双键时，除非另有说明，否则本发明的化合物旨在包含 E-和 Z-几何异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本发明的化合物的所有互变异构形式也将包含在本发明的范围内。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子，且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本发明旨在包括所有可能的异构体，以及其外消旋体和光学纯形式。本发明的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者使用常规技术进行拆分，例如采用结晶以及手性色谱等方法。本发明的化合物的立体异构体可有(R)-或(S)-异构体。

制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成，或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)，例如可参见 Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, *Chiral Separations*, Annu. Rev. Anal. Chem. 3:341-63, 2010; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY* 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二

酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂)，并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

在本申请中，“药学上可接受的辅料”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

- (i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；
- (ii) 抑制疾病或病症，即遏制其发展；

- (iii)缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者
- (iv)减轻该疾病或病症所造成的症状。

本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗的“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多种活性成分。

本领域技术人员还应当理解，在下文所述的方法中，中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R”(其中 R”为烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯类。

保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。保护基的使用详述于 Greene, T. W.与 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1999), 4th Ed., Wiley 中。保护基还可为聚合物树脂。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：

与 US20160176882A1，WO2017219948A1 中的化合物 N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺相对比，本发明的化合物抗细胞增殖活性增加了约 10 倍。本发明公开的化合物在与 EED 蛋白的结合时，在结合的“口袋”外侧的双环结构能使化合物具有更好的代谢稳定性。

具体实施方式

下述实施例中所用的起始物可由化学品销售商如 Aldrich、TCI、Alfa Aesar、毕得、安耐吉等处购得，或者可通过已知的方法来合成。

下述实施例中，冰浴是指-5 摄氏度至 0 摄氏度，室温是指 10 摄氏度至 30 摄氏度，回流温度一般是指常压下溶剂回流温度。反应过夜是指时间为 8-15 小时。下述实施例中，未限定具体操作温度的，均在室温下进行。

下述实施例中，中间体和最终产物的分离提纯是通过正相或反相色谱柱分离或者其它合适的方法。正相快速色谱柱是用乙酸乙酯和正己烷或甲醇和二氯甲烷等作为流动相。反相制备性高压液相色谱(HPLC)是用 C18 柱并用 UV 214 nm 和 254 nm 来检测，其流动相为 A（水和 0.1%甲酸）、B（乙腈）或者流动相 A（水和 0.1%碳酸氢铵）、B（乙腈）。

各实施例中：

LCMS 仪器：Pump Agilent 1260 UV 检测器：Agilent 1260 DAD

Mass Spectrometer API 3000

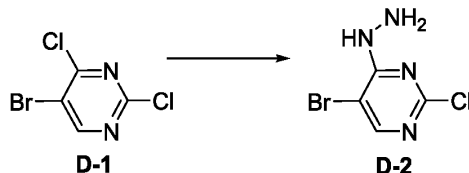
层析柱：Waters sunfire C18, 4.6×50mm, 5um

流动相：A-H₂O (0.1% HCOOH)；B-乙腈

NMR 仪器：Bruker Ascend 400M (¹H NMR: 400MHz; ¹³C NMR: 100 MHz)。

实施例 1：8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶(D)

步骤一：5-溴-2-氯-4-肼基嘧啶(D-2)：

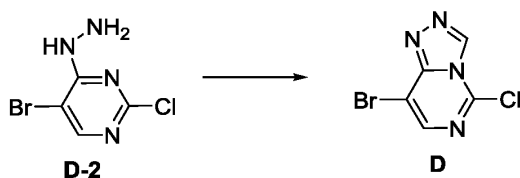


在 50mL 单口瓶中加入 D-1(2g, 8.78mmol)和乙醇(20mL)，冰浴中缓慢滴加水合肼

(1.72g, 53.65mmol), 悬浊液于 60℃ 搅拌 3 小时。反应结束后, 降至室温, 析出淡黄色固体, 过滤收集固体, 滤饼用乙醇(5mL)洗, 干燥得到淡黄色固体产物 **D-2** (1.8g, 收率 92%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.34 (s, 2H) ppm.

步骤二: 8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶(**D**):

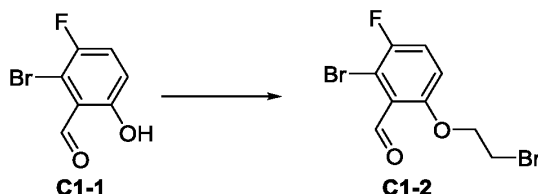


在 50mL 单口瓶中加入 **D-2** (1.2g, 5.37mmol), 原甲酸三甲酯 (12mL), 三氟乙酸 (1 滴), 升温至 100℃ 反应 10h。反应结束后, 降温至室温, 旋蒸除去原甲酸三甲酯, 浓缩物用硅胶柱 (PE:EA=20:1) 纯化得到黄色固体产物 **D** (960mg, 收率 77%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 8.05 (s, 1H) ppm; LCMS: m/z 232.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 2: ((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲胺(**C1-a**)和 ((1aS,6bS)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲胺(**C1-b**)

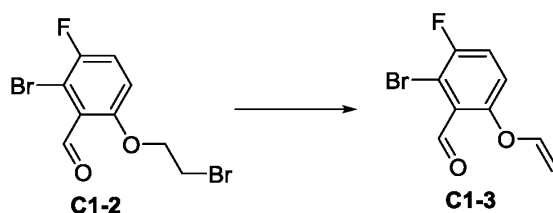
步骤一: 中间体 2-溴-6-(2-溴乙氧基)-3-氟苯甲醛(**C1-2**):



在 250 mL 单口瓶中加入 **C1-1** (19 g, 86.7 mmol), 加入无水 DMF (90 mL) 搅拌溶解, 依次加入碳酸钾 (24 g, 173.5 mmol), 1,2-二溴乙烷 (24 g, 130.1mmol), 升温至 64℃, 搅拌 18 个小时。反应结束后, 降至室温, 加入乙酸乙酯 (400 mL) 稀释, 搅拌 15 分钟, 过滤除去不溶性盐, 滤饼用乙酸乙酯 (100 mL) 洗涤一次, 滤液用饱和氯化钠 (100 mL) 洗涤两次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 再减压浓缩, 粗品经短硅胶柱快速纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=50: 1), 得到中间体 **C1-2** (25g, 88%产率), 为黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.52-10.27 (m, 1H), 7.40-7.09 (m, 1H), 7.02-6.78 (m, 1H), 4.53-4.05 (m, 2H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H) ppm.

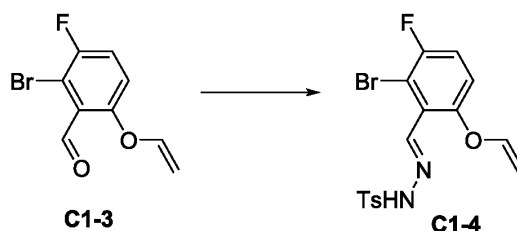
步骤二: 中间体 2-溴-3-氟-6-(乙烯氧基)苯甲醛 (**C1-3**):



在 1 L 单口瓶中加入 **C1-2** (10 g, 30.7 mmol), 加入无水四氢呋喃 (400 mL) 搅拌溶解, 降温至 -20°C , 分批次缓慢加入叔丁醇钠 (4.4 g, 46.0 mmol)。加入结束后, 升温至室温搅拌过夜。反应结束后, 降温至 -10°C , 缓慢滴加水 (60 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=80:1 至 30:1) 得到 **C1-3** (5 g, 66%产率), 为淡黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.32 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.29 (dt, $J = 16.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.15-6.98 (m, 1H), 6.68-6.46 (m, 1H), 4.89-4.68 (m, 1H), 4.68-4.42 (m, 1H) ppm.

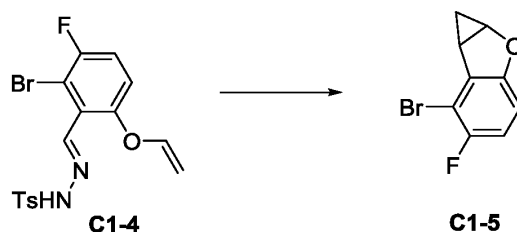
步骤三: 中间体(E)-N'-(2-溴-3-氟-6-(乙烯氧基)亚苄基)-4-甲基苯磺酰肼 (**C1-4**):



在 250 mL 单口瓶中加入 **C1-3** (5 g, 20.4 mmol), 加入无水甲醇 (100 mL) 搅拌溶解, 室温下缓慢加入对甲苯磺酰肼 (4.2 g, 22.4 mmol), 室温搅拌 18 个小时。反应结束后, 析出大量白色固体, 降温至 0°C , 过滤收集固体产物, 母液浓缩, 固体粗品用混合溶剂石油醚和乙酸乙酯 (20:1) 打浆, 收集固体产物, 减压干燥得到 **C1-4** (7.5 g, 89%产率), 为白色固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 9.1, 4.3$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 13.6, 6.2$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 21.4, 9.8$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 414.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

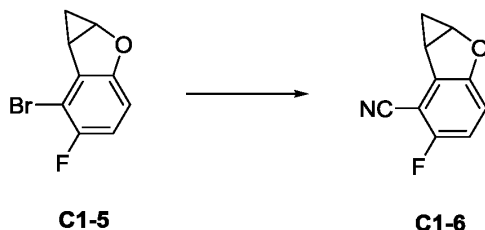
步骤四: 中间体 6-溴-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃 (**C1-5**):



在 250 mL 单口瓶中加入 **C1-4** (3 g, 7.3 mmol), 加入甲苯 (100 mL) 搅拌溶解, 室温下缓慢加入叔丁醇锂 (639 mg, 7.9 mmol), 锌铈酸二聚物 (56 mg, 72.6 μ mol) 氮气保护, 升温至 100°C 搅拌 3 个小时。反应结束后, 降温至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (50 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩, 得到 **C1-5** (1.67 g, 100% 产率), 为淡黄色油状物, 直接投入下一步反应, 无需进一步纯化。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03-6.81 (m, 2H), 4.97 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.84 (dt, $J = 9.0$, 4.4 Hz, 1H), 1.26 (dt, $J = 8.0$, 6.1 Hz, 1H), 0.55-0.37 (m, 1H) ppm.

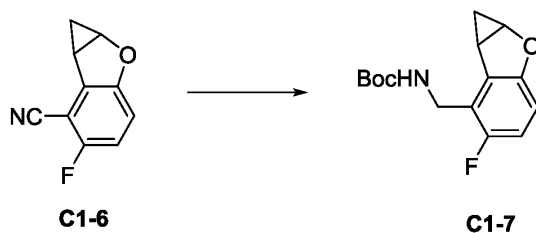
步骤五: 中间体 5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-甲腈 (**C1-6**):



在 100 mL 单口瓶中加入 **C1-5** (1.9 g, 8.30 mmol), 氰化锌 (1.46 g, 12.4 mmol), 四三苯基磷钯 (1.44 g, 1.24 mmol), DMF (12 mL), 氮气保护, 升温至 110°C 搅拌 18 个小时。反应结束后, 降温至室温, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释, 过滤, 滤液用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤二次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经由硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:1 至 20:1) 得到 **C1-6** (1.35 g, 92% 产率), 为白色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03-6.84 (m, 2H), 4.97 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.84 (dt, $J = 9.0$, 4.5 Hz, 1H), 1.33-1.20 (m, 1H), 0.52-0.40 (m, 1H) ppm.

步骤六: 中间体叔-丁基((5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基甲酸酯 (**C1-7**):

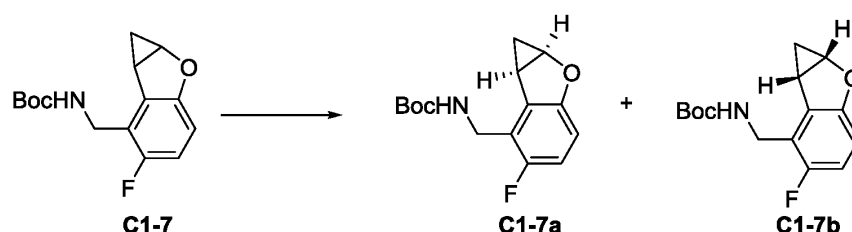


在 100 mL 单口瓶中加入 **C1-6** (1.2 g, 6.8 mmol), 加入甲醇 (30 mL) 溶解, 室温加入二-叔-丁基二碳酸酯 (2.2 g, 10.3 mmol), 降温至 -5°C, 缓慢加入六水合氯化镍 (1.95 g, 8.22 mmol), 分批次加入硼氢化钠固体 (778 mg, 20.5 mmol), 自然升温至室温搅拌 2 个小时。反应结束后, 用硅藻土过滤, 滤饼用甲醇 (10 mL) 洗涤, 滤液降温至 0°C, 用水

(5 mL) 淬灭, 减压浓缩, 粗品加入乙酸乙酯 (80 mL), 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经由硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=100:1 至 40:1) 得到 **C1-7** (1.2 g, 63%产率), 为白色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.6, 3.7$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.82 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 2.85 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.05 (dd, $J = 14.6, 6.0$ Hz, 1H), 0.32 (s, 1H) ppm; LCMS: m/z 224.1 [$\text{M}-55$] $^+$.

步骤七: 中间体叔-丁基((5-氟-1aR,6bR-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基甲酸酯 (**C1-7a**) 和((5-氟-1aS,6bS-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基甲酸酯 (**C1-7b**):

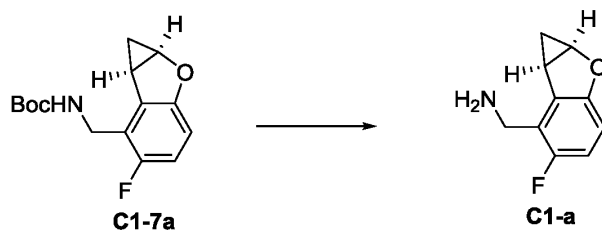


将 **C1-7** (1.2 g, 4.3 mmol) 通过如下的手性 SFC 进一步纯化: 柱: AD-H 20x250 mm, 10 μm (Daicel), 流速: 80 g/min, 流动相: 13% (0.2% 氨气 甲醇/甲醇) 在 CO_2 中, 检测: 214 nm, 得到 **C1-7a** (0.52 g, 43.3% 产率), R_t : 0.99 min; 和 **C1-7b** (0.57 g, 47.5% 产率), R_t : 0.71 min.

C1-7a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.98-4.73 (m, 2H), 4.45 (ddd, $J = 41.3, 14.0, 5.7$ Hz, 2H), 2.84 (s, 1H), 1.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 9H), 1.05 (dd, $J = 14.8, 6.0$ Hz, 1H), 0.31 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 224.1 [$\text{M}-55$] $^+$.

C1-7b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.98-4.73 (m, 2H), 4.45 (ddd, $J = 41.3, 14.0, 5.7$ Hz, 2H), 2.84 (s, 1H), 1.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 9H), 1.05 (dd, $J = 14.8, 6.0$ Hz, 1H), 0.31 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 224.1 [$\text{M}-55$] $^+$.

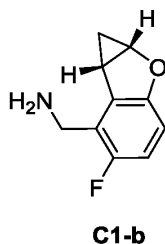
步骤八: 中间体((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲胺 (**C1-a**):



在 100mL 单口瓶中加入化合物 **C1-7a** (1.2g, 4.30mmol), 加入二氯甲烷 (20mL) 溶解, 室温下加入三氟乙酸 (4mL, 52mmol), 并搅拌 2 小时, 反应结束后, 减压浓缩除去二氯甲烷和三氟乙酸得到无色固体 **C1-a** 的三氟乙酸盐, 1.26g, 收率 100%。产物可直接用于下一步。

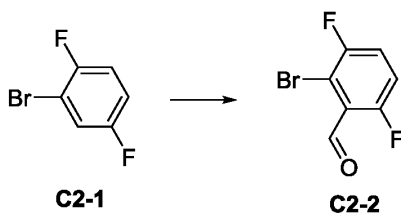
^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.95 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.92-2.77 (m, 1H), 1.26-1.11 (m, 1H), 0.38-0.21 (m, 1H) ppm; LCMS: m/z 180.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

用步骤八的方法用中间体 **C1-7b** 为原料得到 **C1-b** 的三氟乙酸盐。



实施例 3: 中间体 4-(氨基甲基)-5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇 (**C2**):

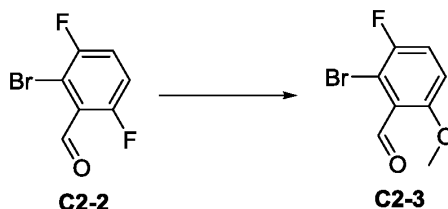
步骤一: 中间体 2-溴-3,6-二氟苯甲醛 (**C2-2**):



在 500 mL 干燥的三口烧瓶中加入 **C2-1** (22 g, 114 mmol) 和干燥的 THF (200 mL), 冷却至 -70°C 。二异丙基氨基锂 (2 M, 68.4 mL) 缓慢滴加入反应液中。反应液在相同温度下搅拌 45 分钟后, 加入 DMF (17.8 mL, 228 mmol)。反应液在相同温度下搅拌两小时后升至 0°C 。饱和氯化铵 (200 mL) 加入到反应液中。反应液用 EtOAc (200 mL X 2) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤一次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩。残余物在硅胶上纯化(石油醚: 乙酸乙酯=100: 1), 得到 **C2-2** (20 g, 79.4% 产率), 为淡黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.34 (s, 1H), 7.34 (ddd, $J = 9.2, 7.4, 4.5$ Hz, 1H), 7.16 (td, $J = 9.3, 4.0$ Hz, 1H) ppm.

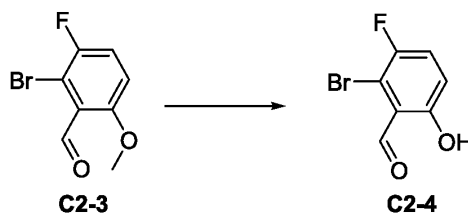
步骤二：中间体 2-溴-3-氟-6-甲氧基苯甲醛 (**C2-3**):



在 2L 的三口烧瓶中加入 **C2-2** (20 g, 90.5 mmol)，用无水 THF (1000 ml) 和 MeOH (200 ml) 搅拌溶解。加入甲醇钠 (5.87 g, 108.6 mmol)，反应液在 60°C 搅拌 18 小时。减压浓缩除去大部分溶剂，加入 500 mL 水。悬浊液搅拌 30 分钟后过滤，收集固体。固体用石油醚和乙酸乙酯 (5:1) 混合液打浆，过滤得到固体，减压干燥得到 **C2-3** (18 g, 85% 产率)，为黄色固体。

LC-MS: m/z 233.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

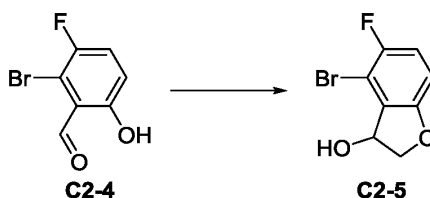
步骤三：中间体 2-溴-3-氟-6-羟基苯甲醛 (**C2-4**):



在 1 L 的单口烧瓶中加入 **C2-3** (16.8 g, 72.1 mmol) 和二氯甲烷 (300 mL)。在 -78°C 下缓慢滴加三溴化硼 (21.7 g, 86.5 mmol)，反应液升至室温，并搅拌 18 小时。反应液用二氯甲烷 (300 mL) 稀释，缓慢加入饱和碳酸氢钠 (300 mL)。有机相用盐水洗涤两次，经无水硫酸钠干燥，过滤，在减压下浓缩。残余物在硅胶上纯化(石油醚: 乙酸乙酯=50: 1)，得到 **C2-4** (10 g, 63.3% 产率)，为淡黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.77 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.29 (dt, $J = 12.7, 6.3$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 9.3, 4.1$ Hz, 1H) ppm.

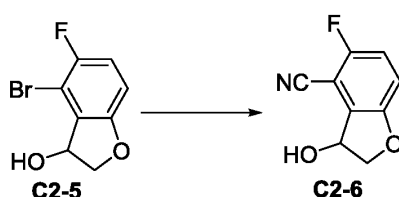
步骤四：中间体 4-溴-5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-3-醇 (**C2-5**):



在干燥的三口烧瓶中加入三甲基碘化亚砷 (9.73 g, 44.2 mmol) 和 DMSO (50 ml)。在冰水浴下加入叔丁醇钠 (4.25 g, 44.2 mmol)。反应液在室温下搅拌 2 小时, 加入 **C2-4** (8.8 g, 40.2 mmol)。反应液在室温下搅拌 18 小时后, 加入乙酸乙酯 (250 ml) 和水 (250 ml), 用乙酸乙酯萃取 (250 ml X 2)。有机相用水和盐水分别洗涤一次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩。残余物在硅胶上纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1), 得到 **C2-5** (6.2 g, 66.2% 产率), 为白色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.8, 3.5$ Hz, 1H), 5.51-5.40 (m, 1H), 4.58 (ddd, $J = 13.4, 10.8, 4.6$ Hz, 2H), 2.33 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H) ppm.

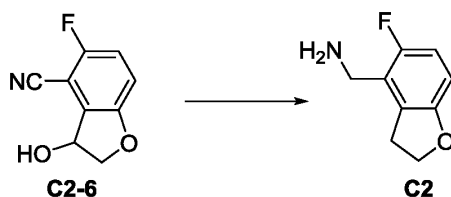
步骤五: 中间体 5-氟-3-羟基-2,3-二氢苯并呋喃-4-甲腈 (**C2-6**):



在干燥的单口烧瓶中依次加入 **C2-5** (2.7 g, 11.6 mmol), 氰化锌 (2.04 g, 17.4 mmol), DMF (50 ml) 和四三苯基磷钾 (1.34 g, 1.16 mmol)。反应液在氮气保护下加热至 120 °C, 搅拌 18 小时。反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯 (200 mL X 3) 和水 (200 ml) 萃取。有机相用水和盐水分别洗涤一次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩。残余物在硅胶上纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1), 得到 **C2-6** (1.6 g, 77% 产率), 为白色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20-6.99 (m, 2H), 5.63 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 10.8, 7.1$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 10.8, 3.1$ Hz, 1H), 2.74 (s, 1H) ppm.

步骤六: 中间体 (5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基) 甲胺 (**C2**):

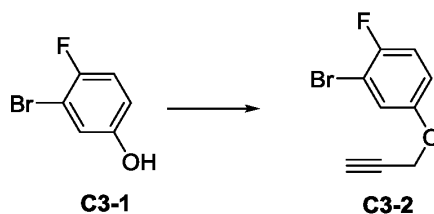


在 100mL 单口瓶中依次加入 **C2-6** (1.55g, 8.65 mmol), 三氟乙酸 (1.09 g, 8.65mmol), 甲醇 (20mL) 和 10% 钯碳 (2 g, 含 50% 水)。反应混合物用氢气鼓气 5 分钟, 用氢气球换气三次, 在氢气球下 60 °C 搅拌 48 小时。混合物经硅藻土过滤, 用甲醇 (50mL X 2) 洗涤, 滤液减压浓缩加入二氧六环 (10mL) 和 10M 氢氧化钠水溶液 (1mL), 用二氧六环 (10mL X 2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩。得到化合物 **C2** (1.4 g, 90% 纯度, 87% 产率), 直接用于下一步。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.27 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H) ppm; LC-MS: m/z 168.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 4: 中间体 (6-氟苯并二氢吡喃-5-基) 甲胺 (C3)

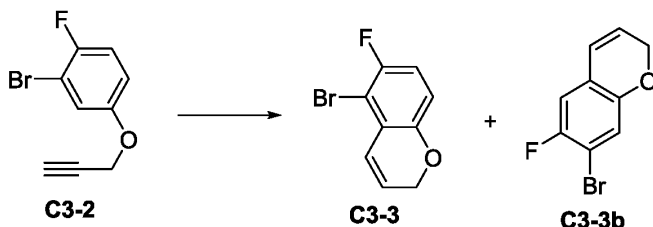
步骤一: 中间体 2-溴-1-氟-4-(丙-2-炔-1-基氧基) 苯 (C3-2)



在干燥的 2 L 单口烧瓶瓶中室温下加入 **C3-1** (87 g, 455.5 mmol), 干燥的 N,N -二甲基甲酰胺 (800 mL)。用氮气置换体系空气三次, 在冰水浴下历时 30 分钟分批加入 60% 的氢氧化钠 (20 g, 501 mmol)。反应液室温下搅拌 15 分钟后用冰水浴冷却, 然后加入氯丙炔 (50.9 g, 683.3 mmol)。反应液室温下搅拌 18 小时。反应完毕后, 加入水 (1 L), 用乙酸乙酯 (1 L) 萃取三次。有机相用饱和氯化钠水溶液 (500 mL) 洗涤一次, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产品。通过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=20:1) 纯化得到产品黄色油状液体 **C3-2** (80 g, 76.7 % 产率)。

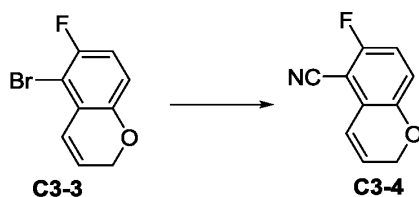
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 9.0, 8.1$ Hz, 1H), 6.89 (ddd, $J = 9.1, 3.7, 3.2$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H) ppm。

步骤二: 中间体 5-溴-6-氟-2H-色烯 (C3-3)



在干燥的 20 mL 微波管中加入 **C3-2** (2 g, 8.7 mmol) 和 N,N -二乙基苯胺 (15 mL)。反应液在微波合成仪中加热至 250°C 反应 2.5 小时。反应完毕后, 用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用 2 N 盐酸洗涤除去 N,N -二乙基苯胺。有机相用饱和氯化钠水溶液 (50 mL) 洗涤一次, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯= 20 : 1) 纯化得到 **C3-3** 和 **C3-3b** 的棕色油状混合物 (1.88 g, 94 % 产率)。

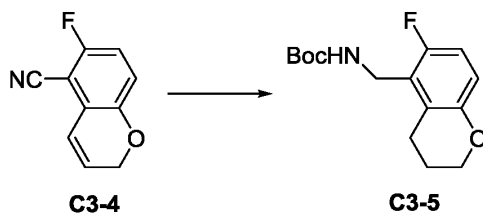
步骤三: 中间体 6-氟-2H-色烯-5-腈 (C3-4)



在干燥的 500mL 三口瓶中依次加入 **C3-3** 和 **C3-3b** 的棕色油状混合物 (20.2 g, 88.2 mmol), 氰化锌 (13.5 g, 115 mmol), 无水 N,N 二甲基甲酰胺 (250 mL) 和四三苯基膦钯 (10.2 g, 8.8 mmol)。反应液在氮气保护条件下 110 °C 下搅拌 18 小时。反应完毕后, 冷却到室温, 加入 1 L 水, 用乙酸乙酯 (500 mL) 萃取三次。有机相用饱和氯化钠水溶液 (500 mL) 洗涤一次, 有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产品。通过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=50:1~10:1) 纯化得到产品白色固体 **C3-4** (8.12 g, 52.6 %产率)。**C3-3b** 的转化产物被分离除去。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.02-6.85 (m, 2H), 6.70 (dt, $J = 10.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.07 (dt, $J = 10.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 3.6, 2.0$ Hz, 2H) ppm; LC-MS: m/z 176.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

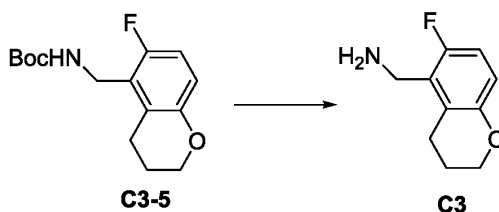
步骤四: 中间体 ((6-氟苯并二氢吡喃-5-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (**C3-5**)



在 500mL 单口瓶中依次加入 **C3-4** (4.6 g, 26.3 mmol), BOC 酸酐 (7.45 g, 34.1 mmol), 甲醇 (200 mL) 和 10% 钯碳 (1.6 g, 50%)。反应液先用氢气鼓泡 5 分钟, 然后装上氢气球换气三次, 在氢气中加热到 60°C 搅拌过夜。反应完毕后, 冷却到室温, 反应液过滤, 减压浓缩得到较纯的产品 **C3-5** (7.4g, 100%), 直接用于下一步。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 9.0, 4.9$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.10-1.91 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 9H) ppm; LC-MS: m/z 226.1 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$ 。

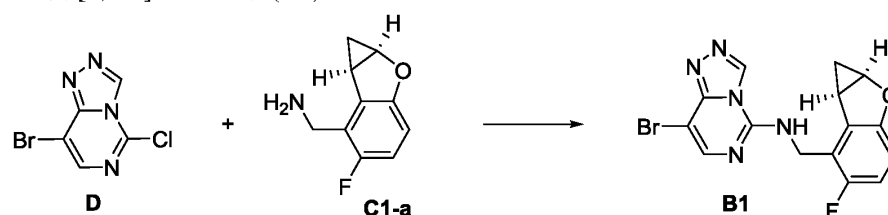
步骤五: 中间体 (6-氟苯并二氢吡喃-5-基) 甲胺 (**C3**):



在 50mL 单口瓶中依次加入 **C3-5** (1.0 g, 3.55 mmol) 和 10 mL HCl/二噁烷溶液 (4 M), 室温搅拌 4 小时。反应完毕, 混合物在减压下浓缩, 得到化合物 **C3** (612 mg, 95% 产率), 为白色固体。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.98 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.28-4.07 (m, 4H), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.14-2.01 (m, 2H) ppm; LC-MS: m/z 182.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 5: 8-溴-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并咪唑-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺(**B1**)



在 100mL 单口瓶中依次加入化合物 **C1-a** 的三氟乙酸盐 (1.0g, 3.41mmol), 化合物 **D** (0.95g, 4.09mmol), 三乙胺 (0.69g, 6.82mmol), 乙腈 (20mL), 室温搅拌 3 小时, 反应结束后, 加入乙酸乙酯 (80mL) 稀释溶解, 有机相用饱和食盐水 (10mL*2) 洗, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 经硅胶柱层析纯化 (流动相: PE:EA=30:1 至 PE:EA=10:1) 得到化合物 **B1** (1.2g, 收率 94%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.94 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.79 (p, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.88 (dt, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 0.97 (dd, $J = 14.4, 5.7$ Hz, 1H), 0.10 (s, 1H) ppm; LCMS: m/z 376.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

使用实施例 5 的方法, 用 **D** 分别和 **C1-b**、**C2** 和 **C3** 反应得到中间体 **B2**、**B3** 和 **B4**, 如表 2 所示。

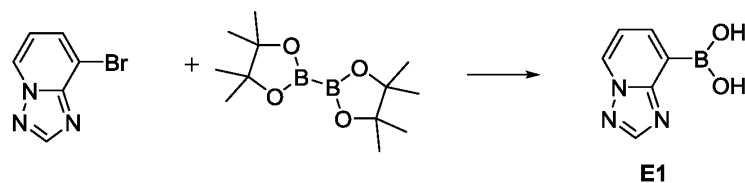
表 2

中 间 体	中文名称	结构式	分析数据
B2	8-溴-N-(((1aS,6bS)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并咪唑-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺		LCMS: m/z 376.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

B3	8-溴-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺		LCMS: m/z 364.0 [M+H] ⁺
B4	8-溴-N-((6-氟色烷-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.91 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.8 Hz, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 4.10-3.97 (m, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 378.0 [M+H] ⁺

实施例 6: 8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

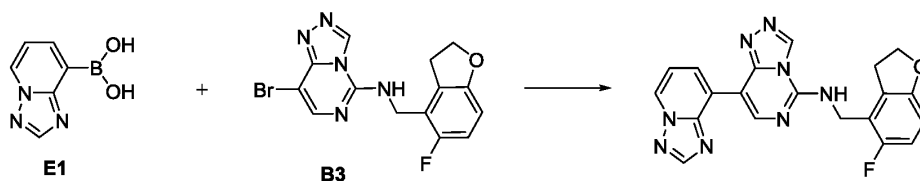
步骤一: [1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基硼酸(**E1**):



干燥的 30 mL 封管中, 依次加入 8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (200 mg, 1.01 mmol), 双联硼酸频那醇酯 (513 mg, 2.02 mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钾 (35 mg, 0.05 mmol), 醋酸钾 (198 mg, 2.02 mmol) 溶于 10 ml 干燥的 1,4-二氧六环中。氮气鼓泡一分钟, 再将反应液升至 120°C 并搅拌 12 个小时。冷却至室温, LCMS 检测原料基本转化成了 **E1**, 反应未进行后处理, 直接一锅法投入下一步反应。

LCMS: m/z 164.0 [M+H]⁺

步骤二: 8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺:

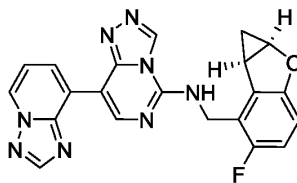


上述中间体 **E1** 的反应液中, 依次加入中间体 **B3** (100 mg, 0.27 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨 (21 mg, 0.03 mmol), 碳酸钾 (76 mg, 0.54 mmol) 和 H₂O (2 mL), 氮气鼓泡一分钟, 将反应液升至 85°C 并搅拌 2 个小时。冷却至室温, 将反应体系缓慢滴加进冰水(30mL) 中, 再用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物用色谱柱以展开剂体系(乙酸乙酯:甲醇=10: 1)纯化所得粗产品, 再通过高效液相制备得到产物 8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 (39 mg, 产率 35 %), 白色固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.19 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.93 (dd, *J* = 6.7, 1.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.01–6.95 (m, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.56 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H) ppm; LCMS: *m/z* 403.1 [M+H]⁺.

使用实施例 6 的方法, 以 8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和中间体 **B1** 为原料可以合成以下化合物:

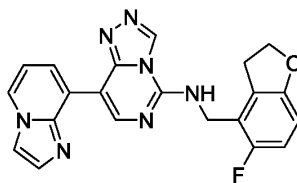
实施例 7: 8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.85–6.79 (m, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 1.10 (s, 1H), 0.92–0.82 (m, 1H) ppm; LCMS: *m/z* 414.8 [M+H]⁺.

使用实施例 6 的方法, 以 8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

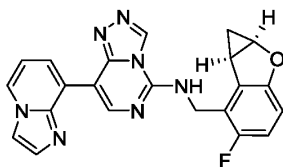
实施例 8: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 401.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 6 的方法, 以 8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶和中间体 **B1** 为原料可以合成以下化合物:

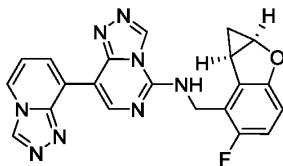
实施例 9: N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.64 (dd, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 6.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 10.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.82 (dt, $J = 5.3, 2.7$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.85 (dd, $J = 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 0.88 (dt, $J = 8.9, 6.0$ Hz, 1H), 0.00 (ddd, $J = 6.0, 3.9, 1.9$ Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 413.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 6 的方法, 以 8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶和中间体 **B1** 为原料可以合成以下化合物:

实施例 10: 8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

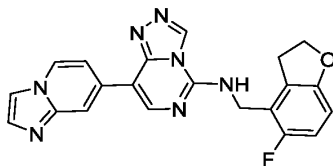


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 9.2, 4.3$ Hz, 1H), 1.10 (s, 1H), 0.23-0.18 (m, 1H) ppm; LCMS: m/z 414.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 6 的方法, 以 7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

实施例 11: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-[1,2,4]

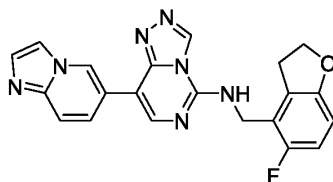
三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.52 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.02-6.89 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 401.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 6 的方法，以 6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

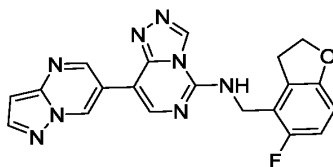
实施例 12：N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.60 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 9.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.04-6.91 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.26 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 401.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 6 的方法，以 6-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

实施例 13：N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

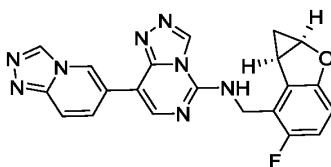


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.56 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.06 – 1.90 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z

402.8 [M+H]⁺.

使用实施例 6 的方法, 以 6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶和中间体 **B1** 为原料可以合成以下化合物:

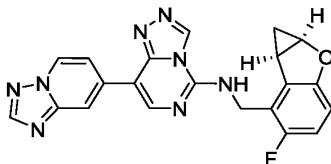
实施例 14: 8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 9.8, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.93 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.02-0.97 (m, 1H) ppm; LCMS: *m/z* 415.1 [M+H]⁺.

使用实施例 6 的方法, 以 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和中间体 **B1** 为原料可以合成以下化合物:

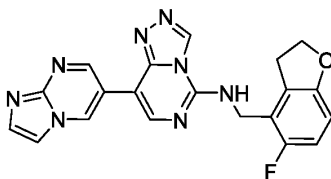
实施例 15: 8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.00 (dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 1H) ppm; LCMS: *m/z* 415.1 [M+H]⁺.

使用实施例 6 的方法, 以 6-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

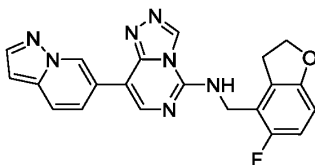
实施例 16: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 77.8$ Hz, 4H), 3.57 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 402.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 6 的方法, 以 6-溴吡唑并[1,5-a]吡啶和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

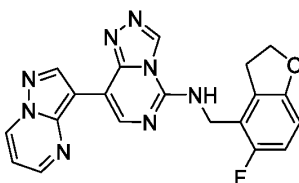
实施例 17: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 9.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.31 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 401.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 6 的方法, 以 3-溴吡唑并[1,5-a]嘧啶和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

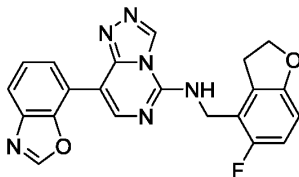
实施例 18: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.25-9.19 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.71 (dd, $J = 4.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.0, 4.1$ Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 402.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 6 的方法, 以 7-溴苯并[d]噻唑和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

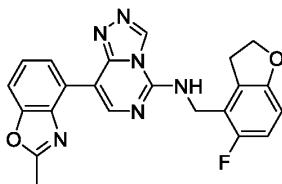
实施例 19: 8-(苯并[d]噁唑-7-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 402.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 6 的方法, 以 4-溴-2-甲基苯并[d]噁唑和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

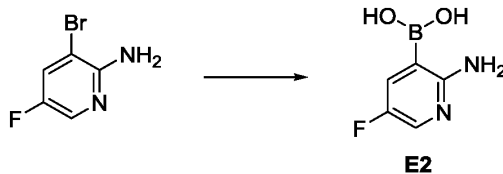
实施例 20: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基苯并[d]噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54-7.38 (m, 2H), 6.88-6.75 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.72 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 416.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 21: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

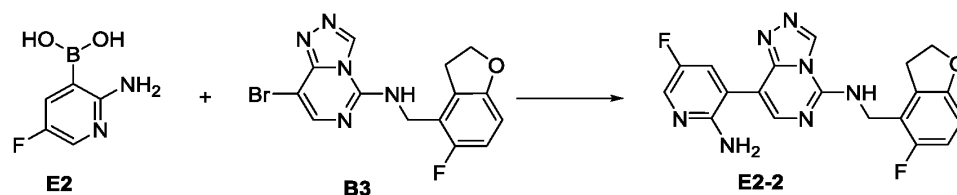
步骤一: (2-氨基-5-氟吡啶-3-基)硼酸 (**E2**)



在 25 mL 微波管中加入 3-溴-5-氟吡啶-2-胺 (0.3 g, 1.57 mmol), 联硼酸频那醇酯

(598 mg, 2.36 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (115 mg, 0.157 mmol), 双二苯基膦二茂铁 (87 mg, 0.157 mmol), 醋酸钾 (385 mg, 3.93 mmol), 1,4- 二氧六环 (10 mL), 氮气保护, 在微波反应仪中升温至 110℃ 反应 4 小时。反应结束后, 直接用于下一步反应, 无须纯化。LCMS: m/z 156.8 $[M+H]^+$.

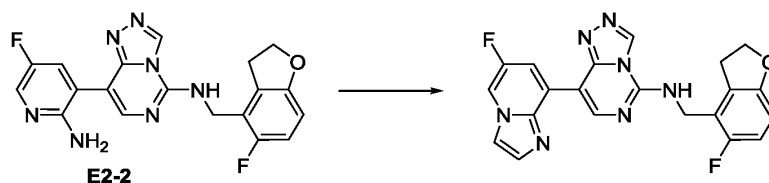
步骤二: 8-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺(**E2-2**):



在上一步反应液中加入中间体 **B3** (300 mg, 0.824 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (121 mg, 0.165 mmol), 碳酸钾 (342 mg, 2.47 mmol), 二氧六环-H₂O (12 mL 4:1), 氮气保护, 在微波反应仪中升温至 80℃ 反应 1 小时。反应结束后, 再用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物用 Flash 纯化(甲醇: 乙酸乙酯=1: 20)得到 **E2-2** (300 mg, 87% 产率), 为黄褐色固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00–6.92 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), LCMS: m/z 395.8 $[M+H]^+$.

步骤三: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺:



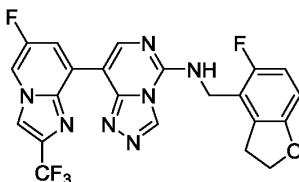
在 25 mL 单口瓶中加入 **E2-2** (80 mg, 0.2 mmol), 2-氯乙醛 (159 mg, 2.0 mmol), 碳酸钾 (28 mg, 0.2 mmol), 乙醇 (5 mL), 升温至 90℃ 搅拌 5 个小时。反应结束后, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩。残余物用 Flash (甲醇: 乙酸乙酯=1:50) 纯化得到 N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 (8 mg, 9.4% 产率), 为淡黄色固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.95 (dd, J = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 8.78–8.74 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.00–6.94 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6,

3.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.35 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 419.8 $[M+H]^+$.

使用实施例 21 步骤三的方法, 以 3-氯-1,1,1-三氟丙烷-2-酮和中间体 **E2-2** 为原料可以合成以下化合物:

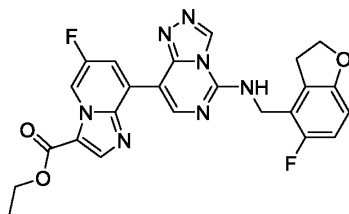
实施例 22: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.09 (dd, $J = 11.1, 2.3$ Hz, 2H), 8.80 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.02–6.96 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 487.7 $[M+H]^+$.

使用实施例 21 步骤三的方法, 以 2-氯-3-氧代丙酸乙酯和中间体 **E2-2** 为原料可以合成以下化合物:

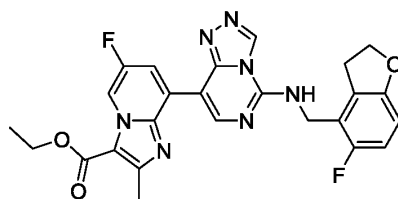
实施例 23: 乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.26–9.19 (m, 1H), 9.14–9.05 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.01–6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 491.7 $[M+H]^+$.

使用实施例 21 步骤三的方法, 以 2-氯乙酰乙酸乙酯和中间体 **E2-2** 为原料可以合成以下化合物:

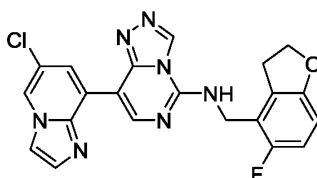
实施例 24: 乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.27-3.29 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 505.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 的方法，以 3-溴-5-氯吡啶-2-胺、二氯乙醛和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

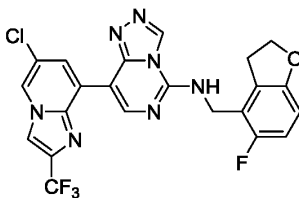
实施例 25：8-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.07-8.91 (m, 2H), 8.83 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.31 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 435.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 的方法，以 3-溴-5-氟吡啶-2-胺、3-氯-1,1,1-三氟丙烷-2-酮和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

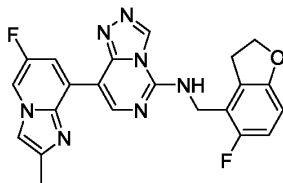
实施例 26：8-(6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.52 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.33 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 503.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 的方法，以 3-溴-5-氟吡啶-2-胺、氯丙酮和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

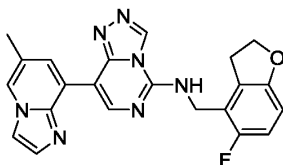
实施例 27：N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.89 (dd, $J = 11.1$, 2.3 Hz, 1H), 8.71-8.65 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6$, 3.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 433.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 的方法，以 3-溴-5-甲基吡啶-2-胺、2-氯乙醛和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

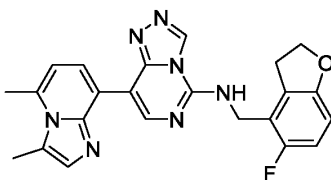
实施例 28：N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.7$, 3.9 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.62 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.44 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 415.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 的方法，以 3-溴-6-甲基吡啶-2-胺、2-氯丙醛和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

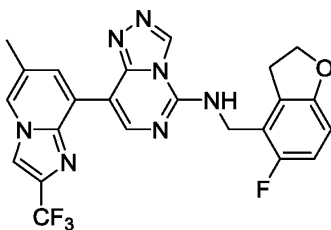
实施例 29：8-(3,5-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.79-6.70 (m, 2H), 4.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.82 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 430.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 的方法, 以 3-溴-5-甲基吡啶-2-胺、3-氯-1,1,1-三氟丙烷-2-酮和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

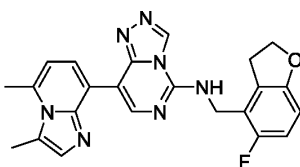
实施例 30: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 483.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 的方法, 以 3-溴-6-甲基吡啶-2-胺、2-氯丙醛和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

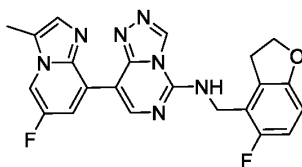
实施例 31: 8-(3,5-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.79-6.70 (m, 2H), 4.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.82 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 430.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 的方法, 以 3-溴-5-氟吡啶-2-胺、2-氯丙醛和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

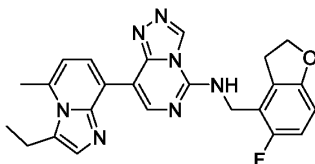
实施例 32: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.93 (dd, $J = 11.1, 2.4$ Hz, 1H), 8.50 (dd, $J = 4.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 10.3, 8.7$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.32 (s, 4H) ppm; LCMS: m/z 434.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 的方法，以 3-溴-6-甲基吡啶-2-胺、2-氯丁醛和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

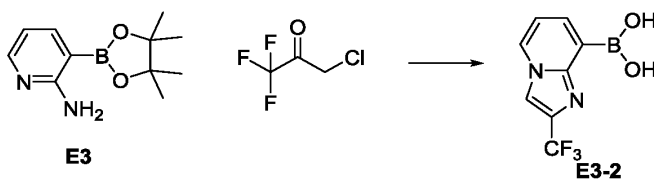
实施例 33: 8-(3-乙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.77 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 444.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 34: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

步骤一：咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基硼酸 (**E3-2**):

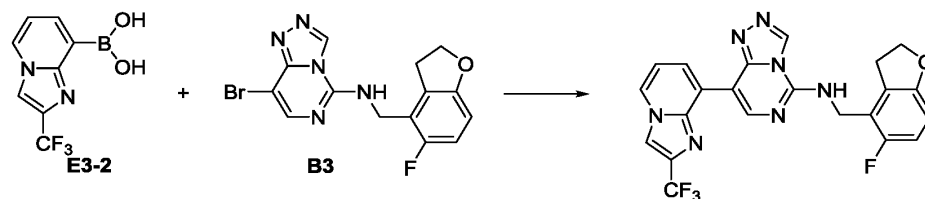


在 25 mL 微波管中加入 **E3** (100 mg, 0.45 mmol), 3-氯-1,1,1-三氟丙烷-2-酮 (100 mg, 0.68 mmol), 1,4-二氧六环 (4 mL), 升温至 90°C 搅拌 2 个小时。LCMS 检测原料反应完全，反应液冷却至室温后不经处理直接用于下一步。

LCMS: m/z 230.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二：N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-

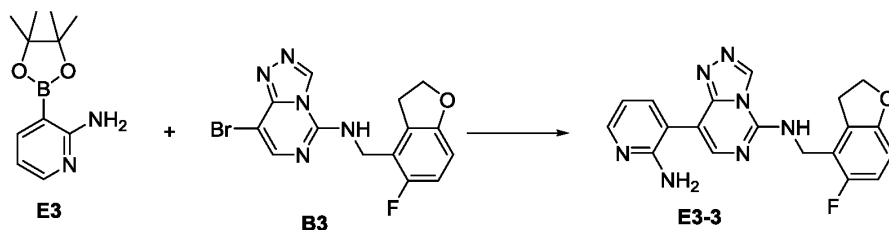
基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



在上一步反应液中加入中间体 **B3** (60 mg, 0.165 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (12 mg, 0.0165 mmol), 碳酸钾 (45 mg, 0.33 mmol) 和 H₂O (1 mL), 氮气保护, 在微波反应仪中升温至 80℃ 反应 1 小时。反应结束后, 反应液用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物用 Flash 纯化, (100% 乙酸乙酯) 得到 N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 (55 mg, 71% 产率), 为棕色固体。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.31 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.42 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H) ppm; LCMS: *m/z* 469.8 [M+H]⁺.

实施例 35: 中间体 8-(2-氨基吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺(**E3-3**):



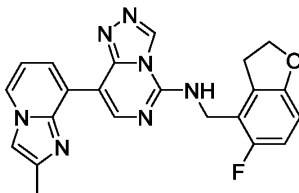
在 25 mL 微波管中加入 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)吡啶-2-胺 (220 mg, 1 mmol)、中间体 **B3** (300 mg, 0.824 mmol), 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (100 mg, 0.136 mmol), 碳酸钾 (342 mg, 2.47 mmol), 二氧六环-H₂O (12 mL, V/V=4:1), 氮气保护, 在微波反应仪中升温至 80℃ 反应 1 小时。反应结束后, 再用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物用 Flash 纯化 (甲醇: 乙酸乙酯=1: 20) 得到 **E3-3** (262 mg, 84% 产率), 为黄褐色固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.56 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H),

3.32-3.26 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 377.8 $[M+H]^+$.

使用实施例 21 步骤三的方法, 以中间体 **E3-3** 和氯丙酮为原料可以合成以下化合物:

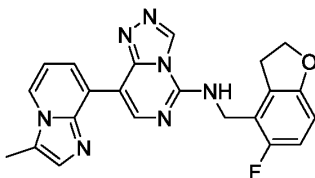
实施例 36: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.85 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.72 (dd, $J = 8.7$, 3.9 Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 415.8 $[M+H]^+$.

使用实施例 21 步骤三的方法, 以中间体 **E3-3** 和 2-氯丙醛为原料可以合成以下化合物:

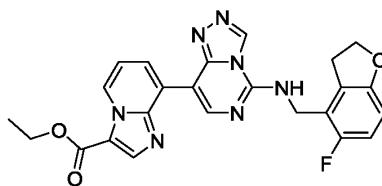
实施例 37: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6$, 3.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 415.8 $[M+H]^+$.

使用实施例 21 步骤三的方法, 以中间体 **E3-3** 和 2-氯-3-氧代丙酸乙酯为原料可以合成以下化合物:

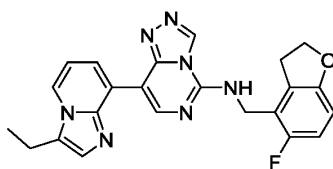
实施例 38: 乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 473.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 步骤三的方法, 以中间体 **E3-3** 和 2-氯丁醛为原料可以合成以下化合物:

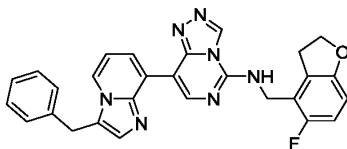
实施例 39: 8-(3-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.72 (s, 1H), 9.35 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 10.3, 8.7$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.10-2.98 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 430.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

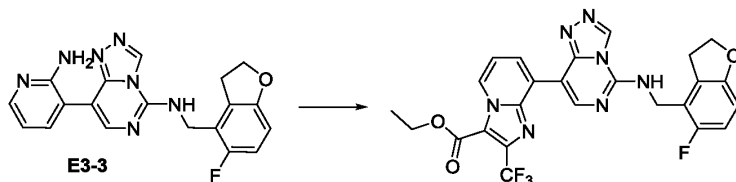
使用实施例 21 步骤三的方法, 以中间体 **E3-3** 和 2-氯-3-苯基丙醛为原料可以合成以下化合物:

实施例 40: 8-(3-苯甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.63 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.84 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.75 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39-7.16 (m, 5H), 7.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.33 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 492.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

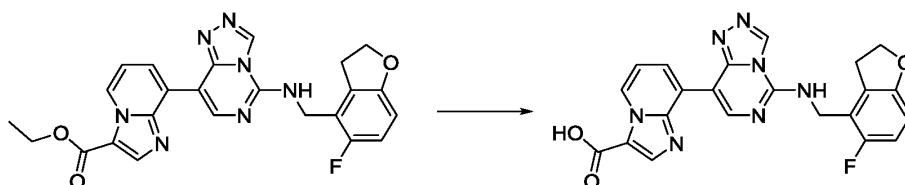
实施例 41: 乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯



在 25mL 密封管中一次加入中间体 **E3-3** (60 mg, 0.16mmol), 2-溴-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯 (315mg, 1.59mmol), 无水乙醇 (6mL), 反应升温至 90℃ 搅拌 16 小时, 反应结束, 减压浓缩除去乙醇, 粗品用硅胶柱纯化, 得到 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸甲酯 (15mg, 17% 收率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.28 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 9.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.23 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 541.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

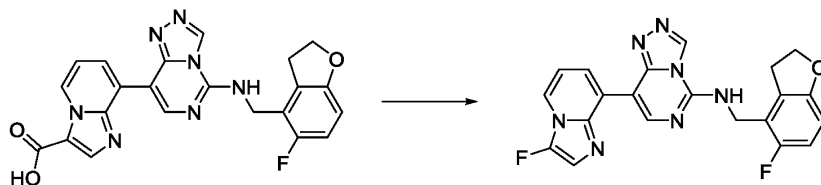
实施例 42: 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸



在 25 mL 单口瓶中加入乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯 (47mg, 0.1mmol), 甲醇 (10mL) 和水 (5mL), 搅拌下加入氢氧化钾 (56mg, 1.0mmol)。反应搅拌过夜, TLC 板监测原料反应完全, 加入 2N 盐酸调 PH 值至 6。溶液旋干后 Flash 纯化 (洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇 = 3:1) 得到白色固体物 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 (35mg, 79% 产率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.58 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 446.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 43: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

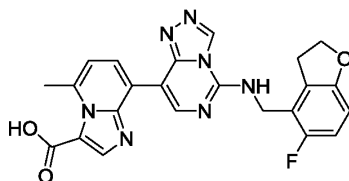


25ml 单口瓶中依次加入化合物 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 (55mg, 0.123mmol), 氟化钾 (36.5mg, 0.628mmol), 1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二 四氟硼酸盐 (111mg, 0.314mmol), 二氯乙烷 (3mL), 水 (1mL)。氮气保护下 70℃回流 16 小时。检测反应结束, 降温至室温。加入冰水 (3ml) 淬灭, 乙酸乙酯 (3*5ml) 萃取三次, 萃取液用饱和食盐水和纯净水分别洗涤两次。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压条件下去除有机溶剂。粗产品用反相柱纯化处理 (0.05%甲酸水溶液: 乙腈=2:3, 体积比), 得到灰白色固体化合物 N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 (5mg, 收率 9.7%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64–9.62 (m, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.80 (dd, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 6.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 10.3, 8.7$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 419.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

按照实施例 42 的方法, 以 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯为原料水解可以得到如下化合物:

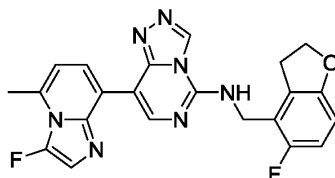
实施例 44: 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.90–6.81 (m, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.52 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 460.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

按照实施例 43 的方法,以中间体 8-5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸为原料可以得到如下化合物:

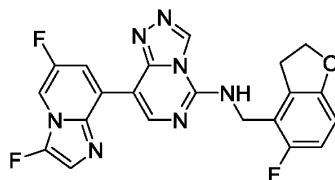
实施例 45: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-氟-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 10.3, 8.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 434.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

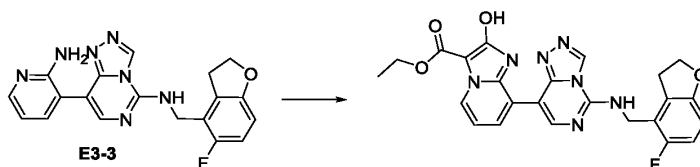
按照实施例 43 的方法,以中间体 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸为原料可以得到如下化合物:

实施例 46: 8-(3,6-二氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.93 (dd, $J = 11.3, 2.4$ Hz, 1H), 8.58 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.07-6.88 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.30 (s, 1H) ppm; LCMS: m/z 438.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 47: 乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯



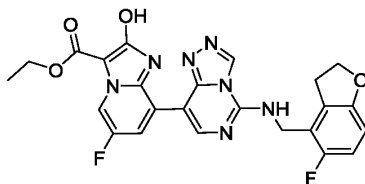
在 25mL 密封管中一次加入 **E3-3** (150 mg, 0.40mmol), 2-溴丙二酸二乙酯 (475mg,

1.99mmol), 无水乙醇 (6mL), 反应升温至 90℃ 搅拌 16 小时, 反应结束, 减压浓缩除去乙醇, 粗品用 HPLC 纯化得到 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸甲酯 (8mg, 4% 收率)。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 9.59 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.61 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 490.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

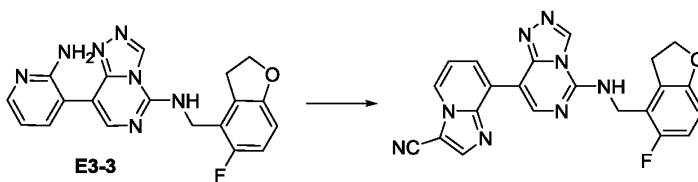
按照实施例 47 的方法, 以中间体 **E2-2** 和 2-溴丙二酸二乙酯为原料可以得到如下化合物:

实施例 48: 乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 11.4 Hz, 0H), 8.67 (s, 0H), 6.96 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.06 (s, 5H), 4.77 (s, 1H), 4.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.47-4.27 (m, 1H), 3.30 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 508.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 49: 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈

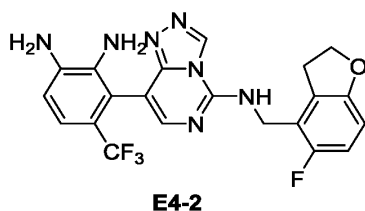


将甲氧基丙烯腈 (110mg, 1.32mmol) 溶于二氧六环 (6mL) 和水 (2mL) 的混合溶剂中。在 0℃ 搅拌下, 加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (235mg, 1.32mmol)。反应液在 0℃ 下继续搅拌 30 分钟, 然后加入 **E3-3** (100 mg, 0.26mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后加热至 90℃ 并在该温度下继续搅拌 16 小时。反应结束, 减压浓缩除去溶剂。残余物经快速色谱柱 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9: 1, 体积比) 纯化, 得到化合物 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈 (12mg, 11% 收率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.03-8.99 (m, 1H), 8.97 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 6.6, 1.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 427.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

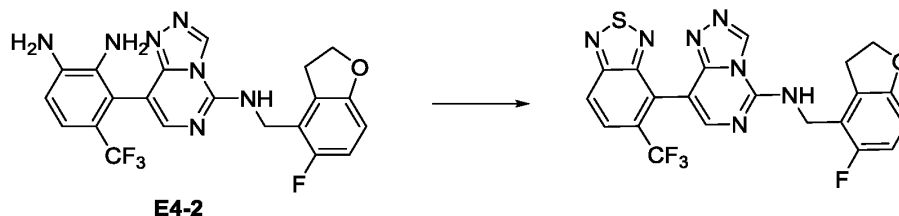
实施例 50: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

步骤一: 使用实施例 21 的方法, 以 3-溴-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺和中间体 **B3** 为原料可以合成中间体 **E4-2**:



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.70 (dd, J = 11.4, 4.8 Hz, 2H), 4.55 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 3.29 (dd, J = 18.8, 10.2 Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 459.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

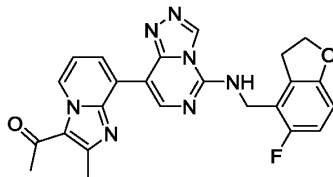
步骤二: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



在 25mL 单口瓶中依次加入化合物 **E4-2** (20mg, 0.043mmol), 氯化亚砷 (13.78mg, 0.14mmol), 三乙胺 (24.26mg, 0.188mmol), 二氯甲烷 (3mL), 0℃ 反应 2h。反应结束, 反应液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯: 甲醇=15:1)得到化合物 N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 (6mg, 28.2% 收率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 9.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.56 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.10-1.91 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 487.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 51: 1-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-酮

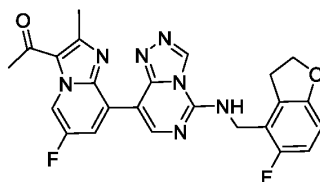


在 25mL 密封管中一次加入中间体 **E3-3** (50 mg, 0.13mmol), 3-氯戊烷-2,4-二酮(89mg, 0.66mmol), 无水乙醇 (6mL), 反应升温至 90℃搅拌 4 小时, 反应结束后, 减压浓缩得到的残余物用快速硅胶柱纯化 (洗脱剂为甲醇: 乙酸乙酯=1: 20) 得到化合物 1-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙-1-酮 (4.8mg, 8%收率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 431.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

按照实施例 51 的方法, 以中间体 **E2-2** 为原料可以得到如下化合物:

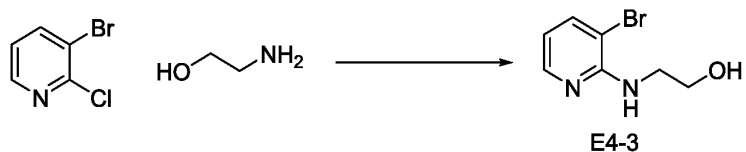
实施例 52: 1-(6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-酮



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (dd, $J = 4.7, 2.6$ Hz, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.11 (dd, $J = 10.6, 2.5$ Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 6.98 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.31 (s, 0H), 2.81 (s, 3H), 2.65 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 476.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 53: 8-(2,3-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

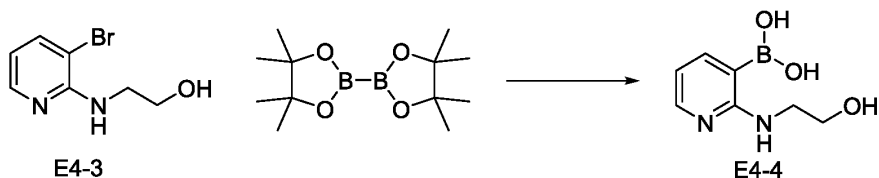
步骤一: 2-((3-溴吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇 **E4-3**



将 3-溴-2-氯吡啶 (3.00g, 15.6mmol), 2-氨基乙-1-醇 (3.81g, 62.4mmol) 溶于吡啶 (6mL) 中。将混合物在 180℃ 下搅拌 90 分钟, 反应结束后冷却至室温, 向反应液加入饱和碳酸氢钠溶液, 然后二氯甲烷萃取。混合有机相, 干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化得到中间体 **E4-3** (3.18g, 94% 收率)。

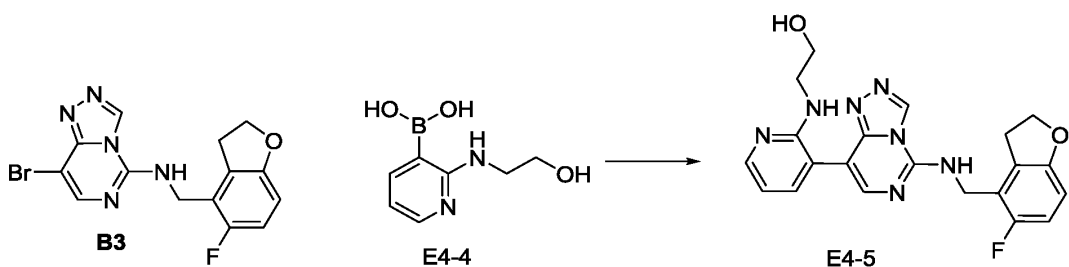
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.73 (dq, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.57 – 6.45 (m, 1H), 6.12 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.57 (q, $J = 5.6, 4.5$ Hz, 2H), 3.50 – 3.38 (m, 2H) ppm. LCMS: m/z 218.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: (2-((2-羟乙基)氨基)吡啶-3-基)硼酸 **E4-4**



在 25mL 单口瓶中依次加入 **E4-3** (300mg, 1.38mmol), 双(频哪醇合)二硼 (306mg, 1.21mmol), 醋酸钾 (118mg, 1.21mmol), $[1,1'\text{-双(二苯基膦基)二茂铁}]\text{二氯化钯}$ (35mg, 0.05mmol), 1,4-二氧六环 (6mL), 反应升温至 90℃ 于氮气氛围下反应 16 小时, TLC 检测原料基本转化为 **E4-4**, 反应液不处理直接用于下一步。

步骤三: 2-((3-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)氨基)乙-1-醇 **E4-5**

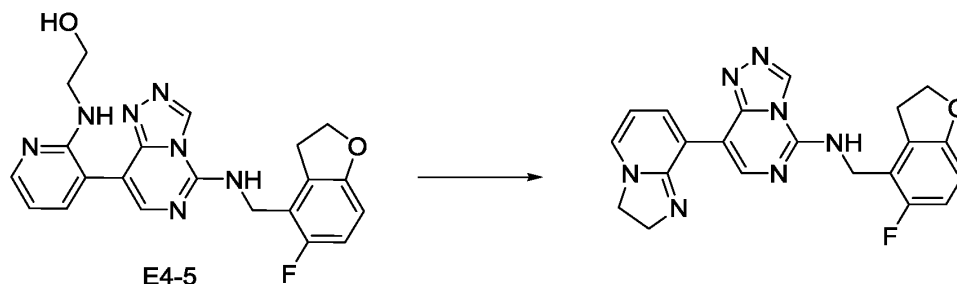


向上一步反应液中加入 **B3** (302mg, 0.83mmol), 碳酸钾 (573mg, 4.15mmol), $[1,1'\text{-双(二苯基膦基)二茂铁}]\text{二氯化钯}$ (100mg, 0.14mmol) 和水 (3mL)。反应于氮气氛围下

升温至 80℃ 反应 5 小时, LCMS 监测反应结束, 降温至室温, 加入乙酸乙酯 (30mL) 稀释溶解, 有机相用水 (5mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化 (流动相: 乙酸乙酯: 甲醇=10:1, 体积比) 得到化合物 **E4-5** (130mg, 收率 22%)。

LCMS: m/z 422.0 $[M+H]^+$.

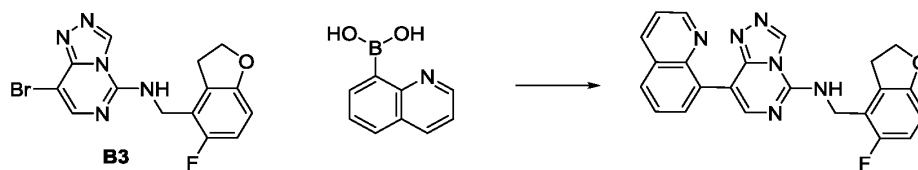
步骤四: 8-(2,3-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



向 25mL 茄形瓶中加入 **E4-5** (80 mg, 0.19mmol), 二甲苯 (5mL)。在搅拌状态下滴加二氯亚砷 (1.5 mL), 反应液在 100℃ 下搅拌 16 小时。反应结束, 过滤, 得到固体, 溶于二氯甲烷, 并用饱和碳酸氢钠水溶液洗, 浓缩有机相, 粗品用 HPLC 纯化得到 8-(2,3-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 (4mg, 5%收率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 6.00 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.61-4.50 (m, 4H), 4.15 (t, $J = 10.3$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 404.0 $[M+H]^+$.

实施例 54: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(喹啉-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



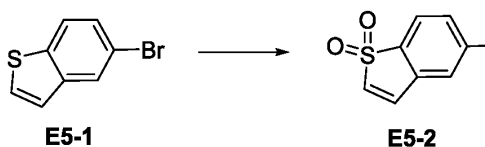
在 10mL 密封管中依次加入 **B3** (50mg, 0.14mmol), 喹啉-8-基硼酸 (24mg, 0.20mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (10.1mg, 0.014mmol), 碳酸钾 (58.5mg, 0.423mmol), 无水二氧六环 (2mL) 和水 (0.5mL)。氮气保护下封管, 在 80℃ 油浴中搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液过滤后旋干。残余物用 3ml DMF 溶解产物, 通过 HPLC 制备 (0.05% 三氟乙酸水溶液: 乙腈=3:7) 得到产物 N-((5-氟-1,3-二氢异苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(喹啉-

8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 (21 mg, 37.5%收率)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.84 (dd, $J = 4.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.45 (dd, $J = 8.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 4.1\text{Hz}$, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.6, 3.9\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 2H), 4.57 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 5H) ppm; LCMS: m/z 413.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 55: 5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

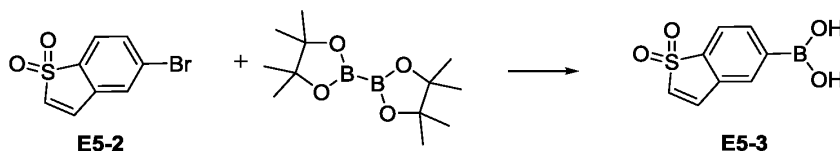
步骤一: 5-溴苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 (**E5-2**)



在 500mL 圆底烧瓶中加入 **E5-1** (10g, 46.9mmol), 二氯甲烷 (120 mL), 和甲酸 (85% 水溶液, 10mL), 室温下缓慢加入双氧水 (35%水溶液, 16.7mL, 141mmol)。反应液在室温搅拌过夜。反应结束后加入 200mL 饱和食盐水, 用二氯甲烷萃取 (200 mL*3)。有机层合并后用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干得到的残余物用 Flash 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 =10:1) 得到白色固体 **E5-2** (9.9 g, 收率 86%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H) ppm; LCMS: m/z 244.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: (1,1-二羟基苯并[b]噻吩-5-基)硼酸(**E5-3**)

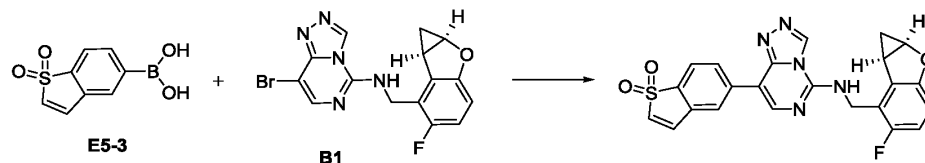


干燥的 30 mL 封管中, 依次加入 **E5-2** (130 mg, 0.53 mmol), 双联硼酸频那醇酯 (188 mg, 0.74mmol), 加入 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (23 mg, 0.032 mmol), 醋酸钾 (156 mg, 1.59 mmol) 溶于 5ml 干燥的 1,4-二氧六环中。氮气鼓泡一分钟, 再将反应升至 90°C 并搅拌 12 个小时。冷却至室温, LCMS 检测原料基本转化成 **E5-3**, 反应未进行后处理, 直接一锅法投入下一步反应。

LCMS: m/z 210.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三: 5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)

基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

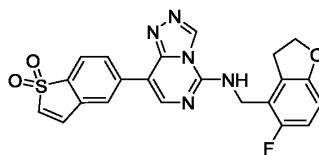


上述 **E5-3** 的反应液中，依次加入中间体 **B1** (100 mg, 0.26mmol)，1,1'-二二苯基膦二茂铁二氯化钯 (21 mg, 0.03 mmol)，碳酸钾 (76 mg, 0.54 mmol) 和 H₂O (2 mL)，氮气鼓泡一分钟，将反应液升至 85°C 并搅拌 2 个小时。冷却至室温，将反应体系缓慢滴加进冰水 (30 mL) 中，再用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。残余物用 Flash 纯化 (纯乙酸乙酯) 得到产物 5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 (64mg, 产率 52 %)，白色固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 8.36-8.23 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.86-4.62 (m, 3H), 2.86-2.75 (m, 1H), 0.93-0.81 (m, 1H), 0.05-0.04 (m, 1H) ppm; LCMS: *m/z* 461.7 [M+H]⁺.

使用实施例 55 的方法，以中间体 **B3** 和 5-溴苯并[b]噻吩为原料可以合成以下化合物：

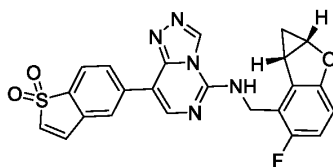
实施例 56: 5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.47-8.36 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.55 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H) ppm; LCMS: *m/z* 449.8 [M+H]⁺.

使用实施例 55 的方法，以中间体 **B2** 和 5-溴苯并[b]噻吩为原料可以合成以下化合物：

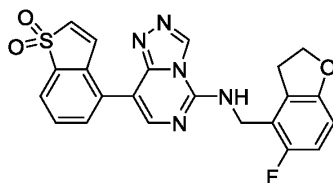
实施例 57: 5-(5-(((1aS,6bS)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.36-8.23 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.86-4.62 (m, 3H), 2.86-2.75 (m, 1H), 0.93-0.81 (m, 1H), 0.05-0.04 (m, 1H) ppm; LCMS: m/z 461.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 55 的方法, 以中间体 **B3** 和 4-溴苯并[b]噻吩为原料可以合成以下化合物:

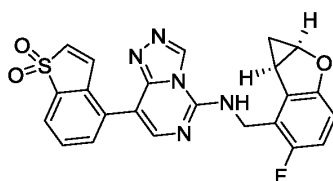
实施例 58: 4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.96-7.66 (m, 4H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 8.7 Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 449.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 55 的方法, 以中间体 **B1** 和 4-溴苯并[b]噻吩为原料可以合成以下化合物:

实施例 59: 4-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

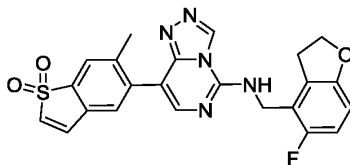


^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.76-7.51 (m, 4H), 7.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.85-6.74 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.84-4.67 (m, 3H), 0.96-0.80 (m, 1H), 0.00 (s, 1H) ppm; LCMS: m/z 461.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 55 的方法, 以中间体 **B3** 和 5-溴-6-甲基苯并[b]噻吩为原料可以合成以下

化合物:

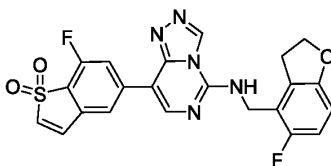
实施例 60: 5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-6-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.31 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 463.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 55 的方法, 以中间体 **B3** 和 5-溴-7-氟苯并[b]噻吩为原料可以合成以下化合物:

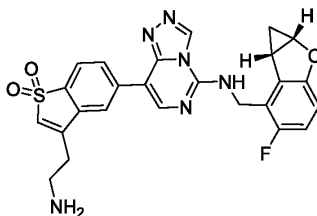
实施例 61: 7-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.44-8.31 (m, 3H), 7.75 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.02-6.89 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 467.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 55 的方法, 以中间体 **B2** 和 2-(5-溴苯并[b]噻吩-3-基)乙胺盐酸盐为原料可以合成以下化合物:

实施例 62: 3-(2-氨基乙基)-5-(5-(((1aS,6bS)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

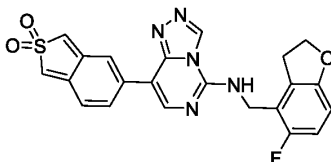


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1H), 9.29 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56-8.40 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 3H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H),

6.77 (dd, $J = 8.7, 3.8$ Hz, 1H), 5.01-4.82 (m, 3H), 3.22 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.98 (dt, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1H), 0.95 (dt, $J = 9.1, 5.8$ Hz, 1H), 0.09 (ddd, $J = 6.1, 4.0, 1.9$ Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 504.7 $[M+H]^+$.

使用实施例 55 的方法, 以中间体 **B3** 和 5-溴苯并[c]噻吩为原料可以合成以下化合物:

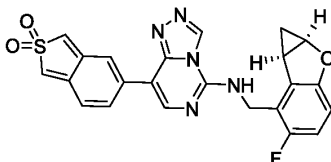
实施例 63: 5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.64 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 449.7 $[M+H]^+$

使用实施例 55 的方法, 以中间体 **B1** 和 5-溴苯并[c]噻吩为原料可以合成以下化合物:

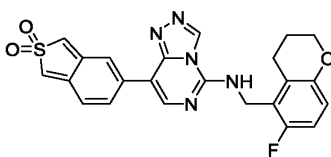
实施例 64: 5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.55 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.45–8.36 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.98–6.90 (m, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 12.5, 8.8$ Hz, 2H), 2.98–2.89 (m, 1H), 2.03–1.93 (m, 1H), 0.99 (dt, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H), 0.13 (s, 1H).

使用实施例 55 的方法, 以中间体 **B4** 和 5-溴苯并[c]噻吩为原料可以合成以下化合物:

实施例 65: 5-(5-(((6-氟色烷-5-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物

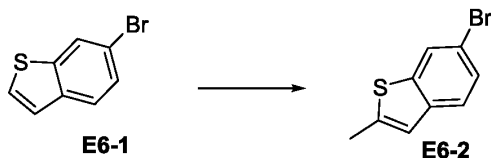


^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H),

7.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.06 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.03-5.90 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.04-3.91 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.27-1.14 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 463.7 $[M+H]^+$.

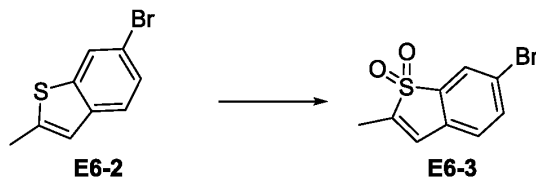
实施例 66: 6-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

步骤一: 6-溴-2-甲基苯并[b]噻吩 **E6-2**



在 25mL 三口瓶中加入 **E6-1** (1g, 4.69mmol) 和无水四氢呋喃 (10mL), 氮气保护, 降温至 -70°C , 缓慢加入二异丙基氨基锂 (2M in THF, 3.52mL, 7.04mmol), 维持温度继续反应 40 分钟, 缓慢加入碘甲烷 (1.33g, 9.39mmol), 后升室温反应 2 小时, 反应结束后, 加入冰水 (5mL) 淬灭, 用 HCl (1N) 调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 有机相用饱和氯化钠溶液 (5mL) 洗, 并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 **E6-2** (960mg), 淡黄色固体, 直接用于下一步。

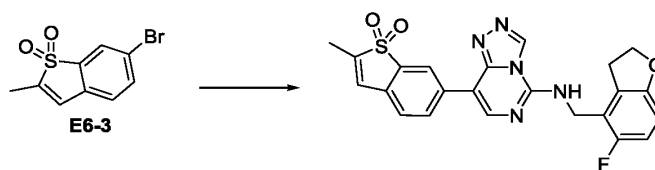
步骤二: 6-溴-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 (**E6-3**)



在 25mL 单口瓶中加入中间体 **E6-2** (960mg, 4.23mmol), 加入乙酸 (10mL) 搅拌溶解, 加入双氧水 (30%水溶液, 4.8g, 42.27mmol), 升温至 100°C 反应 3h, 反应结束后, 降温至室温, 加入冰水 (8mL) 搅拌 5-10 分钟, 用乙酸乙酯 (8mL) 萃取 2 次, 有机相分别用水 (5mL), 饱和食盐水 (5mL) 洗 1 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经柱层析 (流动相: 石油醚至 10%石油醚/乙酸乙酯) 得到 **E6-3** (800mg, 产率为 66%) 为白色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.21 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 278.7 $[M+H]^+$.

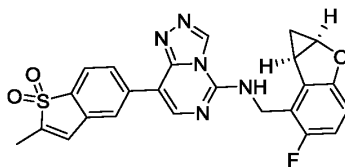
步骤三: 使用实施例 55 的方法, 以中间体 **B3** 和 **E6-3** 为原料可以合成以下化合物:



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.24-2.09 (m, 3H) ppm; LCMS: m/z 463.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 66 的方法，以中间体 **B1** 和 5-溴-苯并噻吩为原料可以合成以下化合物：

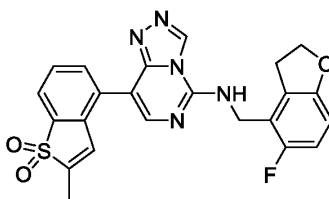
实施例 67：5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.07-6.89 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.93 (td, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.16 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 0.99 (dt, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 0.13 (ddd, J = 5.9, 3.9, 1.9 Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 475.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

使用实施例 66 的方法，以中间体 **B3** 和 4-溴-苯并噻吩为原料可以合成以下化合物：

实施例 68：4-(5-((((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

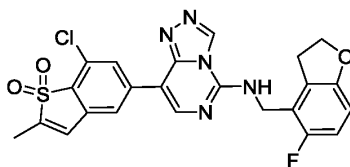


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.27-2.08 (m, 3H) ppm; LCMS: m/z 463.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 66 的方法，以中间体 **B3** 和 5-溴-7-氯苯并噻吩为原料可以合成以下化合

物:

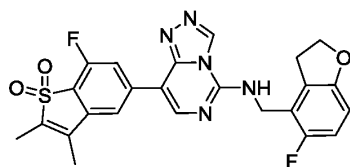
实施例 69: 7-氯-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.58 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 6.91–6.75 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.04 (s, 1H).

使用实施例 66 的方法, 以中间体 **B3** 和 5-溴-7-氟苯并噻吩为原料可以合成以下化合物:

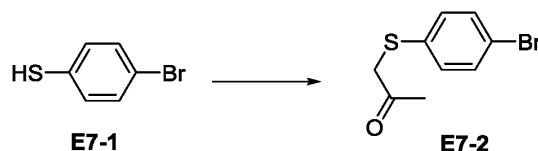
实施例 70: 7-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2,3-二甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.57 (s, 1H), 9.00 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03–6.90 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.17 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 6H) ppm; LCMS: m/z 495.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 71: 5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

步骤一: 1-((4-溴苯基)硫代)丙烷-2-酮 (**E7-2**)

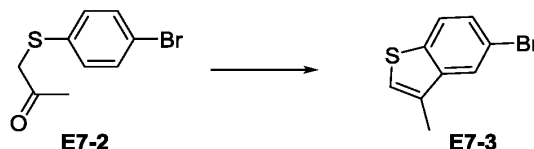


在 50mL 单口瓶中依次加入化合物 **E7-1** (800mg, 4.23mmol), 溴丙酮 (638mg, 4.65mmol) 和碳酸钾 (1.75g, 12.7mmol), 乙腈 (15mL), 反应升温至 75℃ 搅拌 3 小时, 降温至室温, 加入水 (30mL), 用乙酸乙酯 (50mL*2) 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 甲醇=5:1)得到化合物 **E7-2** (960mg, 收

率 92%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55-7.45 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.21 (s, 3H). ppm; LCMS: m/z 244.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

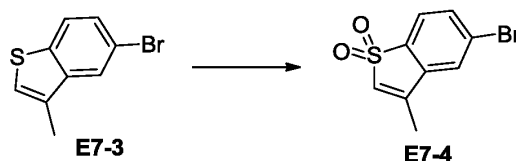
步骤二：5-溴-3-甲基苯并[b]噻吩 (**E7-3**)



在 50mL 茄形瓶中依次加入 **E7-2** (260 mg, 1.06mmol), 氯苯 (20mL), 多聚磷酸 (5mL), 反应升温至 135℃ 搅拌 20 小时, TLC 监测反应结束, 将反应液倒入冰水 (30mL) 中, 然后用二氯甲烷萃取 (40mL*3), 合并有机相, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化纯化 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 甲醇=5:1) 得到化合物 **E7-3** (200mg, 83% 收率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.33 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H) ppm.

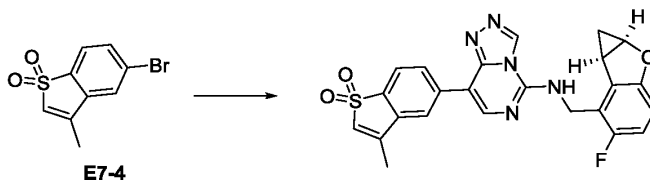
步骤三：5-溴-3-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物 (**E7-4**)



在 50mL 单口瓶中依次加入化合物 **E7-3** (200mg, 0.88mmol), 二氯甲烷 (4mL), 甲酸 (1mL, 85% 水溶液), 双氧水 (0.5mL, 35% 水溶液), 反应于室温下搅拌过夜, 反应结束后向反应液中加水 (10mL), 用二氯甲烷 (20mL*2) 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **E7-4** (210mg, 收率 92%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.87-7.76 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 2.37-2.19 (m, 3H) ppm; LCMS: m/z 260.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四：使用实施例 55 的方法, 以中间体 **B1** 和 **E7-4** 为原料可以合成以下化合物:

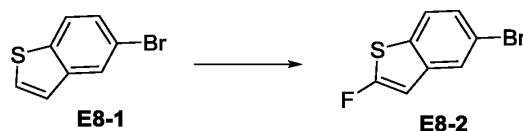


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.7$,

3.9 Hz, 1H), 4.85-4.74 (m, 3H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.89-0.83 (m, 1H), -0.00 (s, 1H) ppm; LCMS: m/z 475.7 $[M+H]^+$.

实施例 72: 2-氟-5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

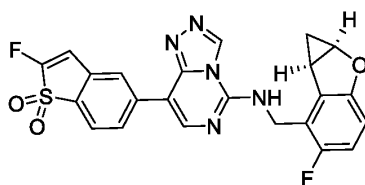
步骤一: 5-溴-2-氟苯并[b]噻吩 (**E8-2**)



在 25mL 三口瓶中加入 **E8-1** (500 mg, 2.35 mmol) 和无水四氢呋喃 (10mL), 氮气保护, 降温至 -70°C , 缓慢加入二异丙基氨基锂 (2M in THF, 1.5mL, 3 mmol), 维持温度继续反应 40 分钟, 缓慢加入 N-氟代双苯磺酰胺 (2.2 g, 2.35 mmol), 升至室温反应过夜, 反应结束后, 加入冰水 (30mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20mL X2) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (5mL) 洗, 并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用 Flash 纯化 (洗脱剂: 100%石油醚), 得到淡黄色固体 **E8-2** (170mg, 收率 31%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

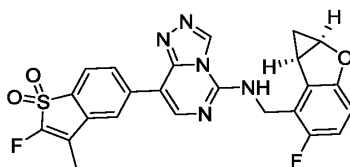
使用实施例 55 的方法, 以中间体 **B1** 和 **E8-2** 为原料可以合成以下化合物:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 2H), 4.81-4.77 (m, 1H), 2.87 (dd, $J = 9.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.01-0.99 (m, 1H), 0.32-0.26 (m, 1H) ppm; LCMS: m/z 479.7 $[M+H]^+$.

实施例 73: 2-氟-5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

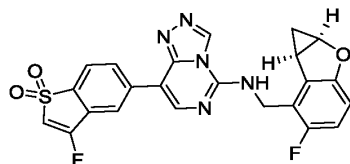
使用实施例 72 的方法, 以中间体 **B1** 和 **E7-3** 为原料可以合成以下化合物:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.7, 4.0$ Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.00 (ddd, $J = 51.2, 14.3, 5.5$ Hz, 2H), 4.88 (td, $J = 5.4, 1.9$ Hz, 1H), 3.04-2.86 (m, 1H), 2.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 1.16-1.06 (m, 1H), 0.41-0.30 (m, 1H) ppm; LCMS: m/z 493.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 55 的方法, 以中间体 **B1** 和 5-溴-3-氟苯并[b]噻吩为原料可以合成以下化合物:

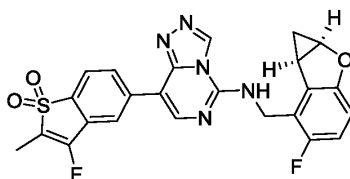
实施例 74: 3-氟-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.56-8.38 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.91-6.77 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.94-2.79 (m, 1H), 0.92-0.80 (m, 1H), 0.00 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 479.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 66 的方法, 以中间体 **B1** 和 5-溴-3-氟苯并[b]噻吩为原料可以合成以下化合物:

实施例 75: 3-氟-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物

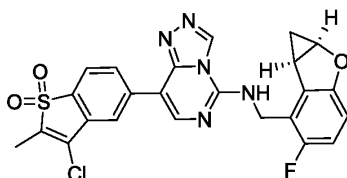


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.26-8.19 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.69-6.57 (m, 1H), 4.97 (ddd, $J = 42.7, 14.3, 5.3$ Hz, 2H), 4.84 (td, $J = 5.4, 1.8$ Hz, 1H), 3.03-2.85 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.08 (dt, $J = 8.8, 6.2$ Hz, 1H), 0.33 (ddd, $J = 6.1, 4.0, 1.9$ Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 493.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

+.

使用实施例 66 的方法, 以中间体 **B1** 和 5-溴-7-氯苯并噻吩为原料可以合成以下化合物:

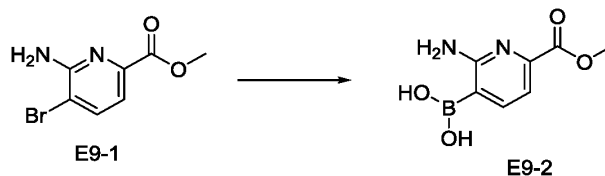
实施例 76: 3-氯-5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.34-8.19 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89-6.75 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.12-4.91 (m, 2H), 4.91-4.82 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.45-0.28 (m, 1H) ppm; LCMS: m/z 509.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 77: 甲基 8-(5-((((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-羧酸酯

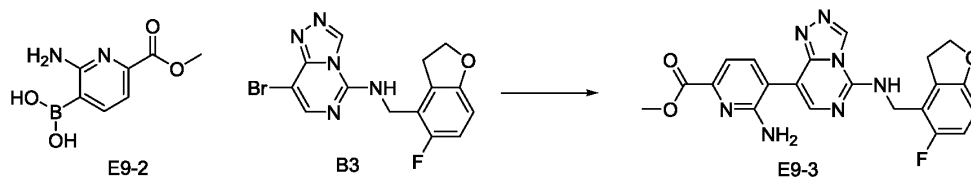
步骤一: 中间体(2-氨基-6-(甲氧羰基)吡啶-3-基)硼酸 **E9-2**



在 25mL 单口瓶中依次加入化合物 **E9-1**(200mg, 0.87mmol), 双(频哪醇合)二硼(439mg, 1.73mmol), 醋酸钾(212mg, 2.16mmol), $[1,1'$ -双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(63mg, 0.09mmol), 1,4-二氧六环(10mL), 反应升温至 90°C 于氮气氛围下反应 16 小时, LCMS 监测反应结束, 直接用于下一步。

LCMS: m/z 196.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

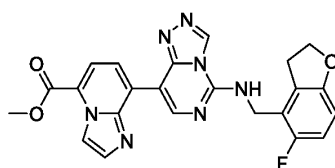
步骤二: 中间体甲基 6-氨基-5-(5-((((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)氨基)-[1,2,4]三唑[4,3-c]嘧啶-8-吡啶基吡啶甲酸 **E9-3**



向上一反应液中加入中间体 **B3**(315mg,0.87mmol), 碳酸钾(359mg,2.60mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(63mg,0.09mmol), 水(3mL), 反应升温至 80℃于氮气氛围下反应 5h, 检测反应结束, 降温至室温, 加入乙酸乙酯(30mL)稀释溶解, 有机相用水(5mL*2)洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱层析纯化(流动相: 乙酸乙酯: 甲醇=10:1)得到化合物 **E9-3** (260mg, 收率 69%)。

LCMS: m/z 436.1 [M+H]⁺.

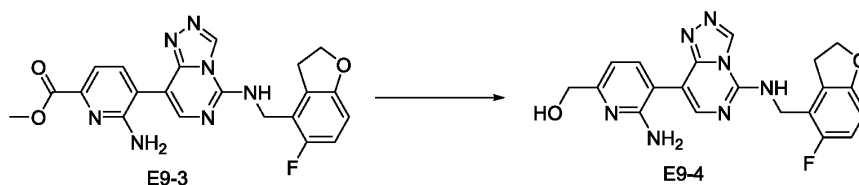
步骤三: 使用实施例 21 步骤三的方法, 以中间体 **E9-2** 和 2-氯乙醛为原料可以合成甲基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-羧酸酯:



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.98–6.94 (m, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.56 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.33 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 459.9 [M+H]⁺.

实施例 78: (8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)甲醇

步骤一: 中间体(6-氨基-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)吡啶-2-基)甲醇 **E9-4**

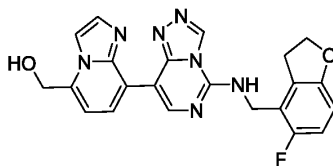


将 **E9-3** (50 mg, 0.11mmol) 溶于四氢呋喃(10 mL)中, 在 0℃ 下加入氢化铝锂(22 mg, 0.57mmol)。反应在室温下搅拌 16h。反应结束, 加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯萃取(30 mL x 2), 有机相干燥, 浓缩, 得到目标化合物 **E9-4** (35 mg, 收率 76%)。

LCMS: m/z 408.1 [M+H]⁺.

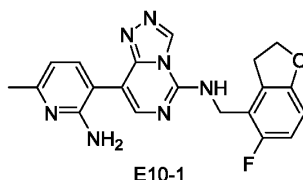
步骤二: 使用实施例 21 步骤三的方法, 以中间体 **E9-4** 和 2-氯乙醛为原料可以合成(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)甲醇

[1,2-a]吡啶-5-基)甲醇



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01–6.93 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.78 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 432.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

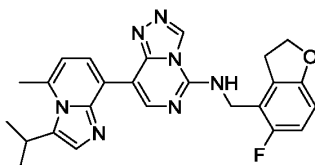
使用实施例 21 步骤一和步骤二的方法, 以 3-溴-6-甲基吡啶-2-胺和中间体 **B3** 为原料可以合成中间体 **E10-1**:



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.28 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.71–6.62 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.63 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 392.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 步骤三的方法, 以中间体 **E10-1** 和 2-氯-3-甲基丁醛为原料可以合成如下化合物:

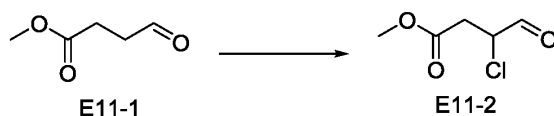
实施例 79: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-异丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.95 (dd, J = 11.1, 2.3 Hz, 1H), 8.78–8.74 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.00–6.94 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 420.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

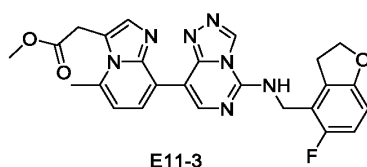
实施例 80: 甲基 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸酯

步骤一: 甲基 3-氯-4-羧基丁酸酯 **E11-2**



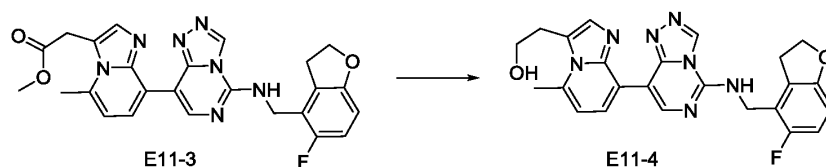
在干燥的 100 mL 单口瓶中依次加入 **E11-1** (290 mg, 2.5 mmol) 和氯仿 (9 mL), 在冰浴下搅拌加入 L-脯氨酸 (57.57 mL, 0.5 mmol) 和 N-氯代丁二酰亚胺 (400 mg, 3 mmol)。反应温度升到室温并在室温搅拌反应 3 小时, 得到粗品 **E11-2** 的氯仿溶液。反应液不做处理直接用于下一步。

步骤二: 使用实施例 21 的方法, 以 **E11-2** 和中间体 **E10-1** 为原料可以合成如下化合物 **E11-3**:



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.79 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.01–6.91 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.7$, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.78 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 488.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

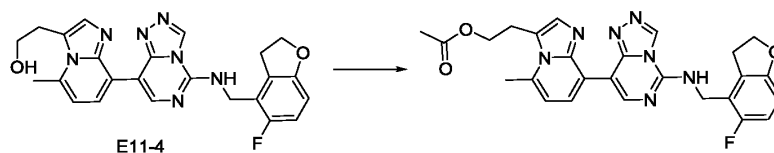
实施例 81: 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-醇 **E11-4**



在干燥的 25 mL 单口瓶中依次加入 **E11-3** (30 mg, 0.06 mmol) 和四氢呋喃 (5 mL), 在冰浴下搅拌加入氢化铝锂 (11.39 mg, 0.3 mmol)。反应温度升到室温并在室温搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 反应液冷却到 0 摄氏度, 用水淬灭。用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 最后用制备高效液相纯化获得化合物 **E11-4** (15 mg, 54.4%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.76 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.6$, 3.9 Hz, 1H), 4.88 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.79–3.75 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.91 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 460.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

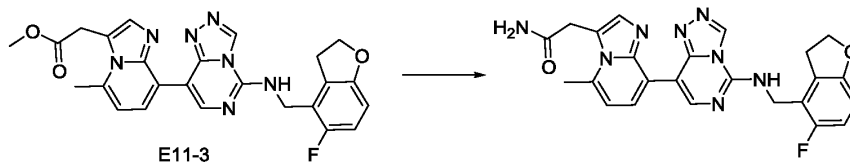
实施例 82: 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基乙酸酯



将 **E11-4** (20mg) 溶于吡啶 (1mL), 加入 4-二甲氨基吡啶(2mg)和乙酸酐 (10mg), 室温搅拌过夜。反应液加入二氯甲烷 (10mL) 和水 (10mL), 用二氯甲烷 (10mL*3) 萃取。有机层用硫酸钠干燥后旋干。黄色固体用乙酸乙酯 (2mL) 搅拌洗涤得到白色固体 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基乙酸酯 (13mg, 收率 59.5%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.96 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.32–3.28 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 502.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 83: 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺

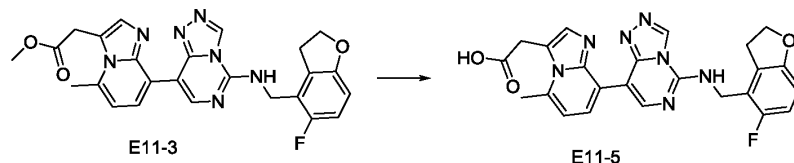


在 20mL 密封管中加入 **E11-3** (40mg, 0.082mmol), 氨甲醇饱和溶液(8 mL)。混合物在 85°C 下搅拌 16 小时。反应结束后冷却, 析出白色固体, 过滤并用乙酸乙酯洗涤, 得到目标化合物 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺(26mg, 收率 67%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.41 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.01–6.91 (m, 1H), 6.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H). ppm; LCMS: m/z 473.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 84: 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺

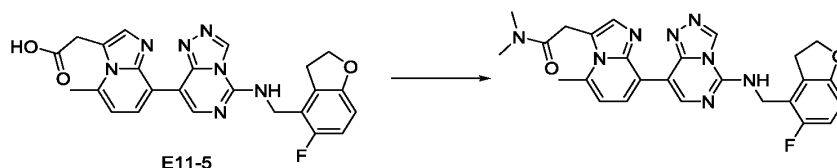
步骤一: 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-

8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸 **E11-5**

在 25 mL 单口瓶中依次加入 **E11-3** (30 mg, 0.06 mmol) 和甲醇 (3 mL), 加入氢氧化钠 (24 mg, 0.6 mmol) 的水 (1mL) 溶液。在室温搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 用 1M 的 HCl 调 PH 到 7, 析出白色固体。白色固体用水和甲醇洗涤, 真空干燥后得到纯品 **E11-5** (12 mg, 42.2%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.01–6.92 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.55 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.27–3.14 (m, 2H), 2.86 (s, 3H) ppm; LCMS: *m/z* 474.1 [M+H]⁺.

步骤二：2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺



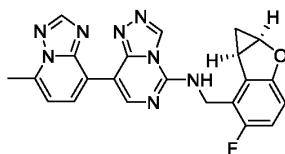
在干燥的 25 mL 单口瓶中依次加入 **E11-5** (20 mg, 0.04 mmol) 和的二甲基甲酰胺 (2mL), 依次加入盐酸二甲胺 (2.16 mg, 0.05 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (20 mg, 0.05 mmol) 和三乙胺 (12.14 mg, 0.12 mmol)。在室温搅拌反应 1 小时。反应结束后缓慢滴加水 (10mL) 析出白色固体。白色固体用水和甲醇洗涤得到纯品 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺 (5 mg, 收率 25.7%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.96 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.55 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.31–3.25 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 9.9 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H) ppm; LCMS: *m/z* 501.1 [M+H]⁺.

使用实施例 6 的方法, 以 8-溴-5-甲基[1,2,4]-三唑并[1,5-a]吡啶和中间体 **B1** 为原料可以合成以下化合物:

实施例 85: N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并咪喃-6-基)甲基)-8-(5-

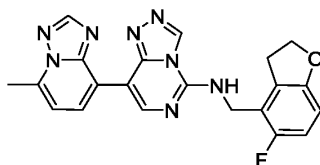
甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 10.3, 8.7$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 5.00–4.85 (m, 3H), 2.97 (dt, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.02 (dt, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H), 0.14 (ddd, $J = 6.1, 4.0, 1.9$ Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 429.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 6 的方法, 以 8-溴-5-甲基[1,2,4]-三唑并[1,5-a]吡啶和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

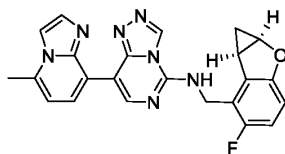
实施例 86: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.90 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02–6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.79 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 417.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 6 的方法, 以 8-溴-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶和中间体 **B1** 为原料可以合成以下化合物:

实施例 87: N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

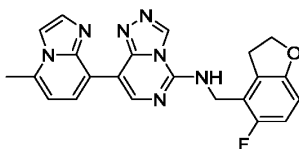


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 10.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.7, 4.0$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 14.2, 5.5$ Hz, 1H), 4.89 – 4.74 (m, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.08 – 1.00 (m, 1H), 0.28 (ddd, $J = 6.2, 4.0, 1.9$

Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 428.1 $[M+H]^+$.

使用实施例 21 步骤三的方法, 以 2-氯乙醛和中间体 **E10-1** 为原料可以合成以下化合物:

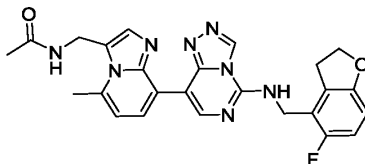
实施例 88: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.97 (dd, $J = 13.0, 5.9$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 416.0 $[M+H]^+$.

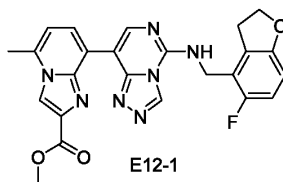
使用实施例 21 步骤三的方法, 以 3-乙酰氨基丙醛和中间体 **E10-1** 为原料可以合成以下化合物:

实施例 89: N-((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)乙酰胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.00–6.94 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.86–4.71 (m, 4H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.86 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 487.0 $[M+H]^+$.

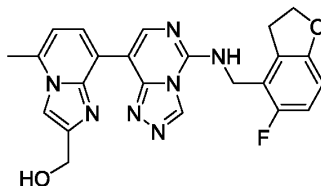
使用实施例 21 步骤三的方法, 以 3-乙酰氨基丙醛和中间体 **E10-1** 为原料可以合成化合物甲基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-羧酸酯 **E12-1**:



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.74 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.83 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.89 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 428.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

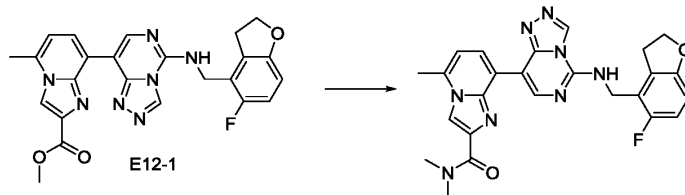
使用实施例 81 的方法, 以 **E12-1** 为原料用氢化铝锂还原得到以下化合物:

实施例 90: (8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.96 (dd, $J = 20.7, 8.6$ Hz, 2H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 5.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.69 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.64 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 446.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 91: 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N,5-三甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺

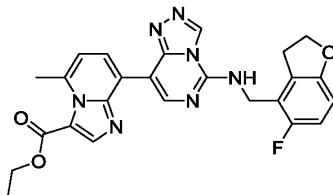


在干燥的 25mL 的三口瓶中加入干燥的四氢呋喃 (2mL) 和二甲胺的四氢呋喃溶液 (0.1 mL, 0.2 mmol), 冰水浴下加入三甲基铝的甲苯溶液 (0.07 mL, 0.14 mmol)。冰水浴中搅拌 10 分钟后加入 **E12-1** (47mg, 0.1mmol, 溶于 2mL 四氢呋喃)。反应液回流 2 小时, 降至室温, 缓慢加入冰水 (5mL), 用二氯甲烷 (10mL*3) 萃取。有机层用盐水 (10mL) 洗, 用无水硫酸钠干燥后旋干得到黄色固体。黄色固体用乙酸乙酯洗涤, 得到白色纯品 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N,5-三甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺 (33mg, 0.068mmol), 68% 收率。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 6.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.77–6.66 (m, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 11.1, 5.7$ Hz, 2H), 3.11–3.02 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.00 (dt, $J = 8.9, 6.1$ Hz, 1H), 0.24–0.15 (m, 1H) ppm; LCMS: m/z 487.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 步骤三的方法，以 2-氯-3-氧代丙酸乙酯和中间体 **E10-1** 为原料可以合成以下化合物：

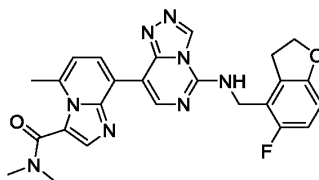
实施例 92：乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.53 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.87 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6$, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 488.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 92 的方法，以二甲胺的四氢呋喃溶液和乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯 (实施例 92) 为原料可以合成以下化合物：

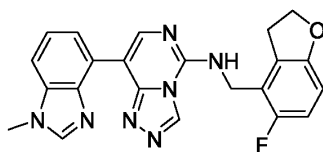
实施例 93：8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N,5-三甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.6$, 3.9 Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.24 (d, $J = 18.8$ Hz, 6H), 2.58 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 487.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 6 的方法，以 4-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

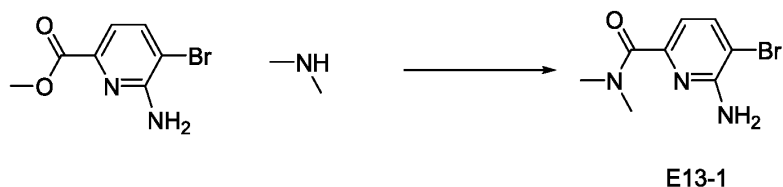
实施例 94：N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.03–6.92 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.6$, 3.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.57 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 416.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 95: 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲酰胺

步骤一: 6-氨基-5-溴-N,N-二甲基甲基吡啶酰胺 **E13-1**

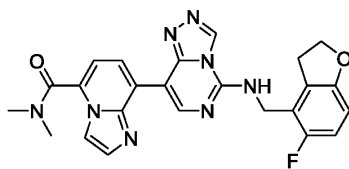


在 25mL 圆底烧瓶中加入甲基 6-氨基-5-溴吡啶-2-羧酸酯 (100mg, 0.43mmol) 和二氯甲烷 (5mL), 搅拌溶解后冰水浴下加入二氯化镁 (49mg, 0.52mmol)。所得的混悬液冰水浴下继续搅拌 5 分钟后加入二甲胺的二氯甲烷溶液 (2M, 0.35 mL)。常温搅拌 6 小时后, LCMS 监测原料基本全都转化成所需产物。反应液旋干, 得到白色固体, 用水洗涤除去无机物。过滤得到的白色固体在高真空下干燥后得到 **E13-1** (88 mg, 收率 83.8%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.04 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 244.0 $[\text{M}+1]^+$.

步骤二: 使用实施例 21 的方法, 以 **E13-1** 和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲酰胺

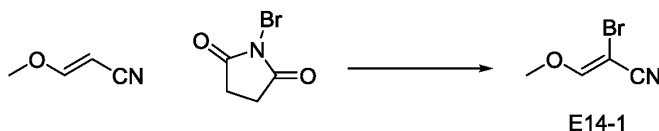


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.6$, 3.7 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.56 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J = 35.5$

Hz, 6H) ppm; LCMS: m/z 473.1 $[M+H]^+$.

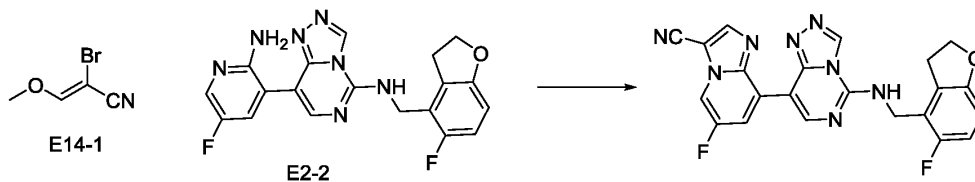
实施例 96: 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈

步骤一: (Z)-2-溴-3-甲氧基丙烯腈 **E14-1**



在 25mL 圆底烧瓶中加入 3-甲氧基丙烯腈 (2.0g, 24.4mmol), 1, 4 二氧六环 (30mL) 和水 (10mL)。冰水浴下, N-溴代琥珀酰亚胺 (980 mg, 24.4mmol) 在 15 分钟内分批加入。反应液在冰水浴下搅拌半小时后撤去冰水浴。反应继续在常温下搅拌过夜得到 **E14-1** 的二氧六环液体, 不做处理直接用于下一步。

步骤二: 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈



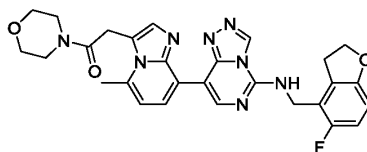
在上一步的反应液中加入 8-(2-氨基-5-氟吡啶-3-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 **E2-2** (780mg, 2.0mmol), 反应液回流 10 小时。冷却静置 5 小时, 有褐色固体析出。过滤后得到褐色固体, 用少量的冷甲醇搅拌洗涤并过滤得到黄色固体, 经过真空干燥后得到 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈 (490mg, 55%收率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.17 (dd, $J = 11.0, 2.2$ Hz, 1H), 9.10 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.96-8.83 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.99-6.86 (m, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 445.1 $[M+H]^+$.

使用实施例 84 步骤二的方法, 以甲基 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸酯 **E11-3** 和吗啡啉为原料可以合成以下化合物:

实施例 97: 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧

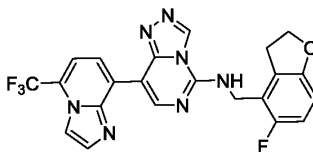
啉-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1-吗啉代乙烷-1-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.77 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.6$, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.60 (dd, $J = 9.5$, 5.2 Hz, 4H), 3.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.75 (d, $J = 14.2$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 544.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 21 的方法, 以 3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

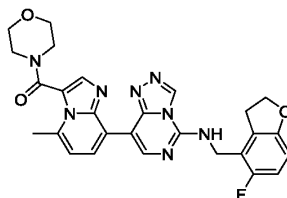
实施例 98: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.56 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.37 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 470.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 84 步骤二的方法, 以吗啡啉和 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 (实施例 44) 为原料可以合成以下化合物:

实施例 99: (8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮

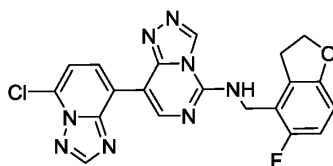


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.55-

7.41 (m, 1H), 6.89-6.67 (m, 2H), 6.60 (dd, $J = 8.5, 3.7$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.59 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J = 31.2$ Hz, 8H), 3.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 529.2 $[M+H]^+$.

使用实施例 6 的方法, 以 8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

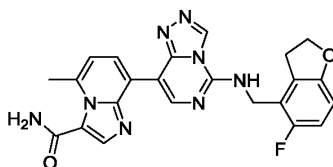
实施例 100: 8-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.40-9.30 (m, 1H), 9.25-9.19 (m, 1H), 8.88 (dd, $J = 9.3, 7.4$ Hz, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J = 17.3, 7.3$ Hz, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 4.82 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 20.5, 11.7$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 17.4$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 437.0 $[M+H]^+$.

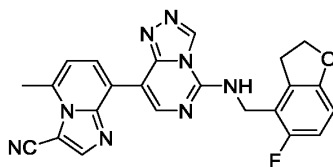
使用实施例 84 步骤二的方法, 以氯化氨和 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 (实施例 44) 为原料缩合可以合成以下化合物:

实施例 101: 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.69 (d, $J = 14.5$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 459.1 $[M+H]^+$.

实施例 102: 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈

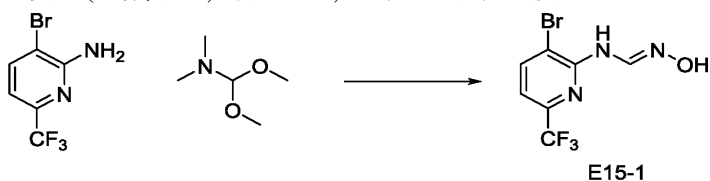


在 25mL 圆底烧瓶中加入 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺(实施例 101)(30mg, 0.07mmol)和无水四氢呋喃(2ml), 在冰水浴下加入三氟乙酸酐(29mg, 0.14mmol)和三乙胺(14mg, 0.14mmol)。反应常温下搅拌过夜, 反应液旋干后得到黄色固体, 用甲醇洗涤过滤得到白色固体。真空干燥后得到纯的 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈(24mg, 80%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.91 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6$, 3.8 Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.99 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 441.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 103: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

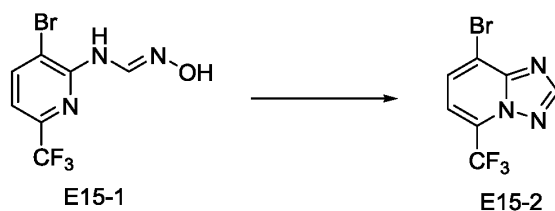
步骤一: N-(3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N'-羟基甲酰肼 **E15-1**



向 3-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(400 mg, 1.46 mmol)的异丙醇(10 mL)混合物溶液中加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(300 mg, 2.49 mmol), 氮气下将混合物在 80°C 搅拌 3 小时。LCMS 显示全部转化为中间体。冷却至 50°C, 然后加入羟胺盐酸盐(173mg, 2.49 mmol), 并将所得混合物在该温度下搅拌 5 小时。冷却至室温, 旋蒸除去溶剂后加入水, 然后用乙酸乙酯(30mL $\times$ 3)萃取, 将合并的有机层浓缩并纯化, 得到黄色油状物 **E15-1**(450mg, 收率 97%)。

LCMS: m/z 284.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

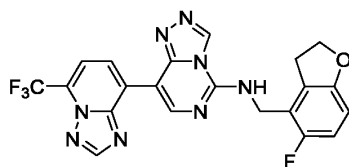
步骤二: 8-溴-5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 **E15-2**



向 **E15-1** (450mg, 1.59 mmol) 的四氢呋喃溶液中加入三氟乙酸酐 (0.66 g, 3.18 mmol)。混合物在 100°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示反应结束，浓缩并纯化，得到无色油状物 **E15-2** (400 mg, 95% 收率)。

LCMS: m/z 266.1 $[M+H]^+$ 。

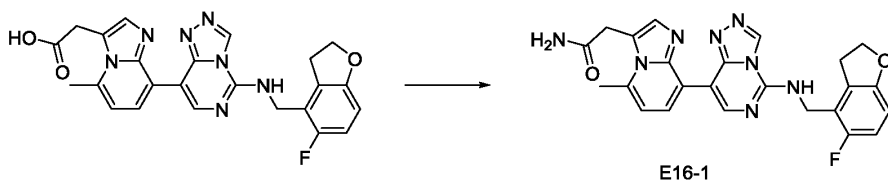
步骤三：使用实施例 6 的方法，以 **E15-2** 和中间体 **B3** 为原料得到 N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.18 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.32 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 471.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 104: 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺

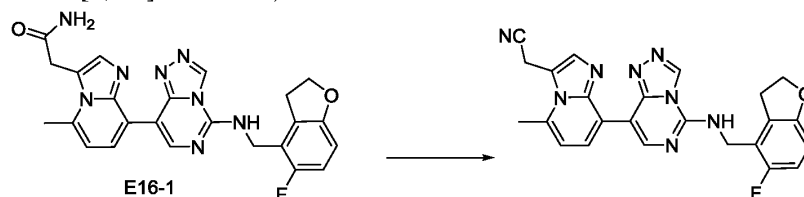
步骤一：2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺 **E16-1**



在 25mL 圆底烧瓶中加入 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸 (实施例 84) (100mg, 0.21mmol)，二甲基甲酰胺 (2mL)。室温下，分别加入碳酸氢铵 (83mg, 1.05mmol) 和 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基尿嘧啶六氟磷酸盐 (103 mg, 0.27mmol)。

反应在常温下搅拌过夜得到黄色浑浊液体，反应液用水(10ml)淬灭，用乙酸乙酯(10ml*3)萃取。合并有机层后用饱和食盐水(10ml)洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗产品用快速层析柱纯化，以乙酸乙酯：二氯甲烷：甲醇=(1:1:1)为流动相，洗脱得到纯的目标产物 **E16-1** (90mg, 90.7%收率)

步骤二：2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺

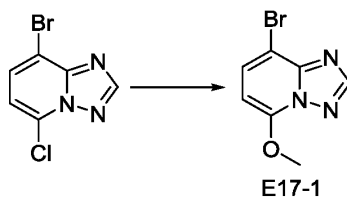


在 25mL 圆底烧瓶中加入 **E16-1** (90mg, 0.19mmol) 和无水四氢呋喃 (2ml)，在冰水浴下加入三氟乙酸酐 (80mg, 0.38mmol) 和三乙胺 (29mg, 0.29mmol)。反应常温下搅拌过夜，反应液旋干后得到黄色固体，用甲醇洗涤过滤得到白色固体。真空干燥后得到纯的 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺 (30mg, 35%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.96 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.77 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 455.1 [$M+H$] $^+$

实施例 105: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

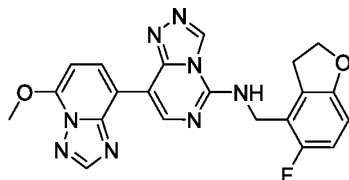
步骤一：8-溴-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 **E17-1**



在 25mL 圆底烧瓶中加入 8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (150 mg, 0.65mmol) 和无水甲醇 (5 ml)，加入甲醇钠 (175.58 mg, 3.25 mmol)。反应 80°C 下搅拌 3 小时，反应液旋干后用快速硅胶柱纯化 (洗脱剂为石油醚：乙酸乙酯=5: 1) 后得到纯的 **E17-1** (0.11g, 74.2%)。LCMS: m/z 227.9, 229.9 [$M+H$] $^+$ 。

步骤二：采用实施例 6 的方法，以 8-溴-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 **E17-1** 和

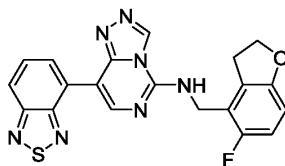
中间体 **B3** 为原料可以得到 N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 433.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

采用实施例 6 的方法, 以 4-溴苯并[c][1,2,5]噻二唑和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

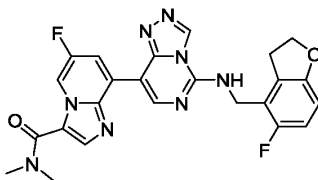
实施例 106: 8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.92 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.83 (dd, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.7, 7.2$ Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.32 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 420.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 84 的方法, 以乙基 6-氟-8-(5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯 (实施例 23) 为原料水解后与盐酸二甲胺缩合得到以下化合物:

实施例 107: 6-氟-8-(5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺

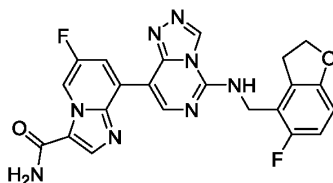


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.14-8.95 (m, 3H), 8.21 (s,

1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.20 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 491.0 $[M+H]^+$.

使用实施例 84 的方法, 以乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯 (实施例 23) 为原料水解后与氯化铵缩合得到以下化合物:

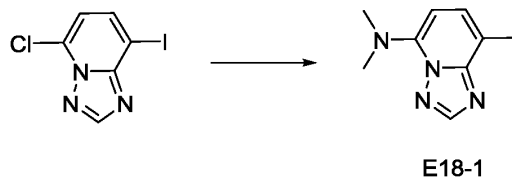
实施例 108: 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺



1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 9.59-9.48 (m, 2H), 9.04 (dd, $J = 10.6, 2.6$ Hz, 2H), 8.47 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 463.0 $[M+H]^+$.

实施例 109: 8-(5-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

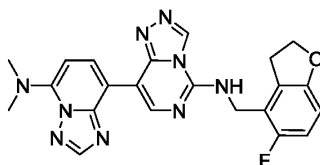
步骤一: 8-碘-N,N-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-胺 **E18-1**



向二甲胺的四氢呋喃溶液 (4 mL, 2M/L) 中加入 5-氯-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (200 mg, 0.72 mmol)。混合物在 90°C 搅拌 16h。LCMS 显示反应结束, 浓缩并纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到 **E18-1** (190 mg, 90%)。

LCMS: m/z 288.9 $[M+H]^+$.

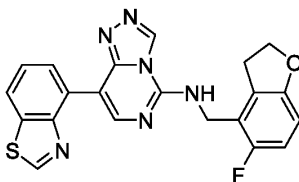
步骤二: 采用实施例 6 的方法, 以 **E18-1** 和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.34 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85-6.72 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.24 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

采用实施例 6 的方法，以 4-溴苯并噻唑和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

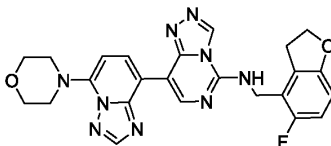
实施例 110：8-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.78 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.34 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 419.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

采用实施例 109 的方法，以 5-氯-8-碘-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，吗啡啉和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

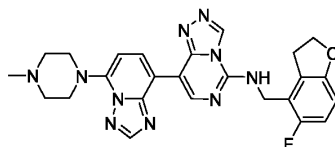
实施例 111：N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-吗啡啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.53 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.92-3.81 (m, 4H), 3.56-3.46 (m, 4H), 3.35 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 488.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

采用实施例 109 的方法，以 8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，N-甲基哌嗪和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

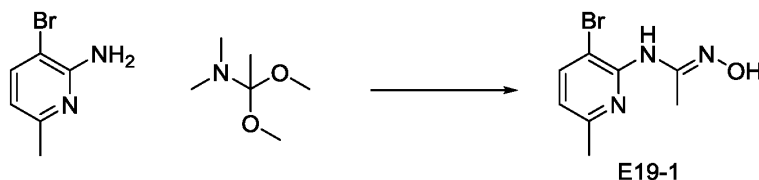
实施例 112：N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.51 (s, 4H), 3.34 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (s, 4H), 2.28 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 501.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 113: 8-(2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

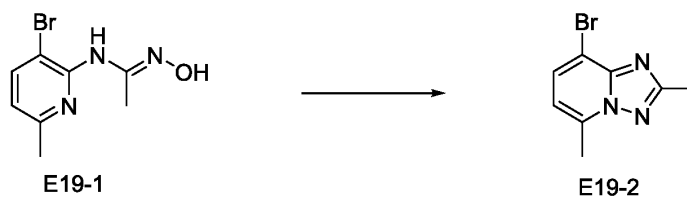
步骤一: (E)-N-(3-溴-6-甲基吡啶-2-基)-N'-羟基乙酰脒 **E19-1**



向 3-溴-6-甲基吡啶-2-胺 (5.0 g, 26.7mmol) 的异丙醇 (60 mL) 混合物溶液中加入 1,1-二甲氧基-N, N-二甲基乙-1-胺 (5.3g, 40.1mmol), 氮气下将混合物在 80°C 搅拌 3 小时。冷却至 50 至, 然后加入羟胺盐酸盐 (3.7g, 53.5mmol), 并将所得混合物在该温度下搅拌 5 小时。LCMS 显示反应基本结束, 蒸发溶剂并加入水, 然后用乙酸乙酯 (50mL 基本) 萃取, 将合并的有机层浓缩并用快速柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到 **E19-1** (5.3g, 88%)。

LCMS: m/z 244.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: 8-溴-2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 **E19-2**

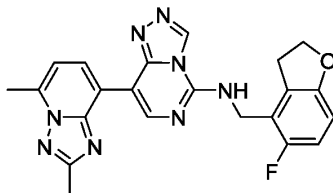


向 **E19-1** (5.3g, 21.7mmol) 的四氢呋喃溶液中加入三氟乙酸酐 (6.84 g, 32.6mmol)。混合物在 100°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示反应结束, 浓缩并用快速柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1), 得到 **E19-2** (2.9g, 59%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07-6.88 (m, 1H), 2.66 (s, 3H),

2.52 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 226.0 $[M+H]^+$.

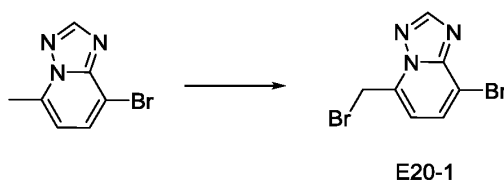
步骤三：使用实施例 6 的方法，以 **E19-2** 和中间体 **B3** 为原料可以得到 8-(2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.88 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.58 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 431.1 $[M+H]^+$.

实施例 114：1-((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲氧基)-2-甲基丙烷-2-醇

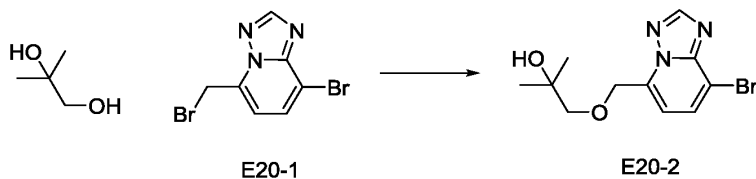
步骤一：8-溴-5-(溴甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 **E20-1**



在 100mL 圆底烧瓶中加入 8-溴-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (2g, 9.43mmol) 和四氯化碳 (20ml)，在冰水浴下加入溴代丁二酰亚胺 (2g, 11.3mmol) 和偶氮二异丁腈 (310mg, 0.2mmol)。加料完成后，将反应常温升至 80°C，保持反应 16 小时。反应液用亚硫酸钠水溶液洗涤后旋干后得到红褐色固体，用快速分离柱（洗脱剂为石油醚：乙酸乙酯=3:1）纯化得到红褐色固体。真空干燥后得到纯的 **E20-1** (1.7g, 62%收率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 291.9 $[M+H]^+$.

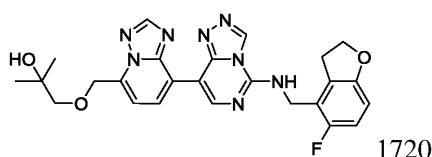
步骤二：1-((8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲氧基)-2-甲基丙烷-2-醇 **E20-2**



在 50mL 圆底烧瓶中加入 2-甲基丙烷-1,2-二醇 (60mg, 0.67mmol) 和无水四氢呋喃 (4ml), 在冰水浴中搅拌 5 分钟后加入叔丁醇钾 (90mg, 0.80mmol)。反应液在冰水浴中继续搅拌 30 分钟, 升温至室温搅拌 2 小时, 加入 **E20-1** (97mg, 0.34mmol), 继续搅拌过夜。加入 10mL 水, 用乙酸乙酯 (10ml*3) 萃取。合并有机层后用饱和食盐水 (10ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗产品用快速层析柱纯化(洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯=2:1), 得到纯的 **E20-2** (40mg, 20%收率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.27 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 300.0, 302.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

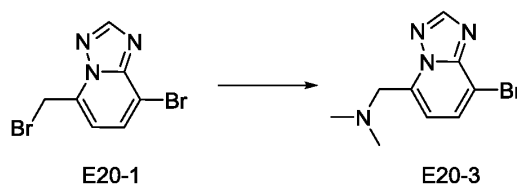
步骤三: 使用实施例 6 的方法, 以 **E20-2** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:



^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.35 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.67 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 5.35 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.64 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.28 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 460.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 115: 8-(5-((二甲氨基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

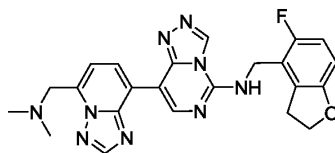
步骤一: 1-(8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-N, N-二甲基甲胺 **E20-3**



在 100mL 圆底烧瓶中加入 **E20-1** (1g, 3.44mmol) 和四氢呋喃 (15ml), 在冰水浴下加入 1M 的二甲胺四氢呋喃溶液 (17ml, 17.2mmol) 和碳酸钾 (0.59g, 1.43mmol)。加料完成后, 将反应常温升至 80°C, 保持反应 3 小时。反应完成后, 液旋干后得到黄褐色固体, 用快速分离柱(石油醚: 乙酸乙酯=5:1)洗脱纯化后得到黄色固体 **E20-3**, (0.6g, 68.3%收率)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74-8.38 (m, 1H), 8.14-7.85 (m, 1H), 7.31-6.90 (m, 1H), 4.03-3.78 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 6H) ppm; LCMS: m/z 255.0, 257.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

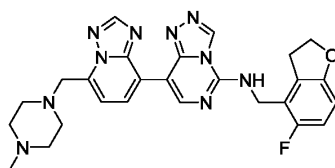
步骤二：使用实施例 6 的方法，以 **E20-3** 和中间体 **B3** 为原料可以得到 8-(5-((二甲氨基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 10.3, 8.7$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.36 (t, 2H), 2.35 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 460.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 115 的方法，以 **E20-1**，N-甲基吗啡啉和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物：

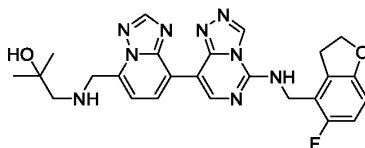
实施例 116：N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.40 (s, 4H), 2.19 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 515.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 115 的方法，以 **E20-1**，1-氨基-2-甲基-2-丙醇和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物：

实施例 117：1-(((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲基)氨基)-2-甲基丙烷-2-醇

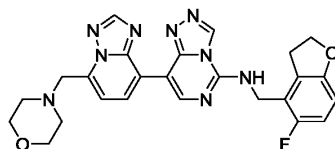


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 4.0$

Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.28 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.12 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 504.1 $[M+H]^+$.

使用实施例 115 的方法, 以 **E20-1**, 吗啡啉和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

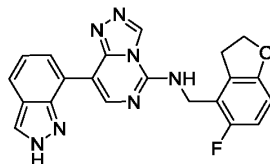
实施例 118: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(吗啉代甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.56 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.33 (s, 2H), 2.60 (s, 4H) ppm; LCMS: m/z 502.1 $[M+H]^+$.

使用实施例 6 步骤二的方法, 以 7-频哪醇硼酸酯基-2H-吡唑和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

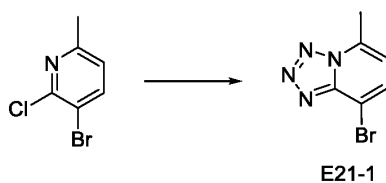
实施例 119: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1H-吡唑-7-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H) 9.52 (s, 1H) 8.78 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H) 8.15 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H) 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H) 7.04 - 6.90 (m, 1H) 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.9$ Hz, 1H) 4.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H) 4.57 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H) 3.38 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 402.1 $[M+H]^+$.

实施例 120: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基四唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

步骤一: 8-溴-5-甲基四唑并[1,5-a]吡啶 **E21-1**

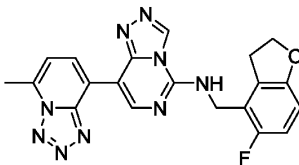


将 3-溴-2-氯-6-甲基吡啶 (1.00g, 4.84mmol), 叠氮基三甲基硅烷 (1.12g, 9.69mmol), 四丁基氟化铵三水化合物 (3.06g, 9.69mmol) 的混合物在 85℃ 下搅拌 16 小时, 反应结束后冷却至室温, 向混合物中加入二氯甲烷 (50mL) 进行稀释, 然后分别用水 (10 mL*4) 和饱和食盐水 (10 mL*2) 进行洗涤。混合有机相, 干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化得到 **E21-1** (0.50g, 48% 收率)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 214.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: 使用实施例 6 的方法, 以 **E21-1** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

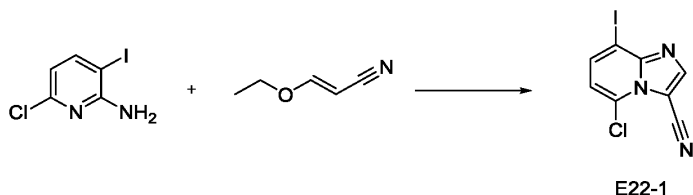
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基四唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.58 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.29 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.73 (dd, $J=3.9, 8.7$ Hz, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.57 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.32 - 3.32 (m, 2H), 2.93 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 418.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 121: 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈

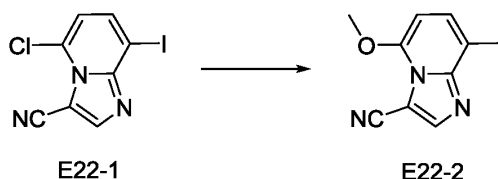
步骤一: 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈 **E22-1**



在 50mL 圆底烧瓶中加入 3-乙氧基丙烯腈 (1.14g, 11.79mmol), 二氧六环 (12ml) 和水 (4ml)。冰浴下, 分批次加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (2.1g, 11.79mmol), 搅拌 30 分钟后室温继续搅拌 2 小时后, 然后向反应液中加入 5-氯-8-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈 (1g, 3.93mmol)。LCMS 检测反应结束后, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 收集有机层, 用无水硫酸钠干燥后旋干。粗品用快速层析柱 (洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=10:1) 纯化得到黄色固体 **E22-1** (800mg, 67% 收率)。

LCMS: m/z 303.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二：5-羟基-8-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈 **E22-2**

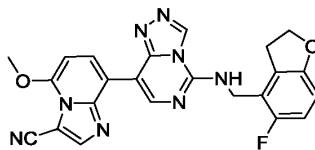


25mL 圆底烧瓶中加入 **E22-1** (500mg, 1.65mmol), 甲醇 (5ml), 在冰浴下, 加入甲醇钠溶液 (0.5ml)。反应升温 80℃, 保持反应 1 小时。LCMS 检测反应结束后, 加入水 (10ml) 并用乙酸乙酯 (20ml*3) 萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到的粗品用快速层析柱 (洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=1:1) 纯化得到白色固体 **E22-2** (300mg, 60%收率)。

LCMS: m/z 299.9 $[M+H]^+$.

步骤三：使用实施例 6 的方法, 以 **E22-2** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

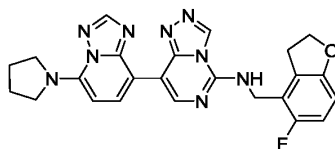
8-((5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 457.1 $[M+H]^+$.

采用实施例 109 的方法, 以 8-碘-5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, 四氢吡咯和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

实施例 122: N-((5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-8-(5-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

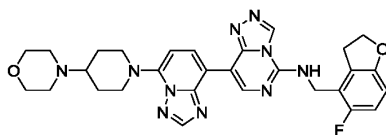


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.00 (s, 4H) ppm; LCMS: m/z

472.1 [M+H]⁺.

采用实施例 109 的方法，以 8-碘-5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，4-(哌啶-4-基)吗啉和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

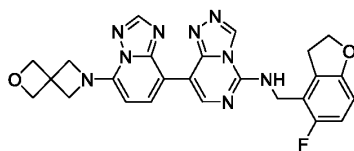
实施例 123：N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(4-吗啉代哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.55 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.72-3.50 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.58-2.51 (m, 4H), 2.43 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.66 (dd, *J* = 20.5, 11.4 Hz, 2H) ppm; LCMS: *m/z* 571.2 [M+H]⁺.

采用实施例 109 的方法，以 8-碘-5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶，2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

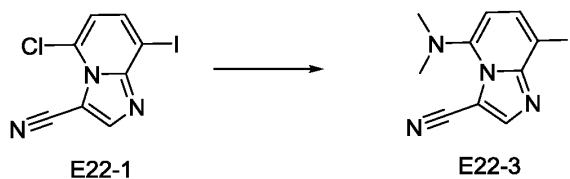
实施例 124：8-(5-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.02-6.91 (m, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 6H), 4.62-4.44 (m, 6H), 3.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H) ppm; LCMS: *m/z* 500.2 [M+H]⁺.

实施例 125：5-(二甲氨基)-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈

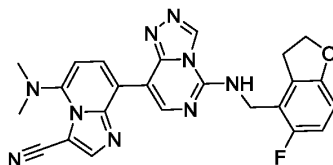
步骤一：5-(二甲氨基)-8-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈 **E22-3**



25mL 圆底烧瓶中加入 **E22-1** (100mg, 0.329mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (3ml)。冰浴下加入盐酸二甲基胺固体 (80mg, 0.99mmol) 和碳酸钾 (140mg, 0.99mmol)。反应升温至 110℃, 保持温度搅拌过夜。LCMS 检测反应结束后, 加入水 (5 mL), 并用乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 收集有机层, 用无水硫酸钠干燥后旋干。粗品用快速层析柱 (洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯=12:1) 纯化得到白色固体 **E22-3** (80mg, 77.6%收率)。

LCMS: m/z 313.0 [M+H]⁺。

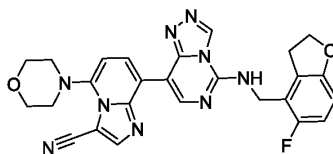
步骤二: 使用实施例 6 的方法, 以 **E22-3** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.55 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.86 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 470.1 [M+H]⁺。

采用实施例 125 的方法, 以 **E22-1**, 吗啡啉和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

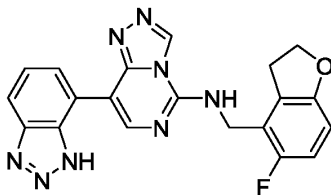
实施例 126: 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.56 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 12.5 Hz, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.04 (dd, *J* = 16.6, 5.9 Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 512.2 [M+H]⁺。

采用实施例 6 的方法, 以 4-溴-2H-苯并[d][1,2,3]三唑和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

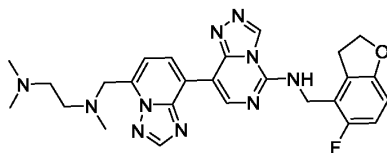
实施例 127: 8-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (s, 1 H) 9.11 (br s, 1 H) 8.99 (br s, 1 H) 8.47 (d, J = 7.1 Hz, 1 H) 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 7.55 - 7.65 (m, 1 H) 6.95 - 7.00 (m, 1 H) 6.71 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1 H) 4.79 (br s, 2 H) 4.55 (t, J = 8.7 Hz, 2 H) 3.36 (t, J = 8.7 Hz, 2 H) ppm; LCMS: m/z 403.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 115 的方法, 以 **E20-1**, N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

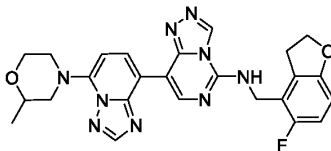
实施例 128: N1-((8-((5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 517.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

采用实施例 109 的方法, 以 8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, 2-甲基吗啉和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物:

实施例 129: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(2-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

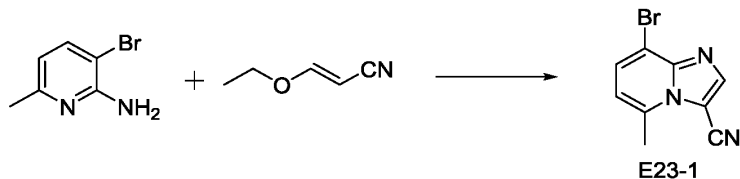


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76-6.67 (m, 1H), 4.77 (d, J = 4.0

Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H), 3.82 (dd, $J = 19.0, 9.7$ Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.96 (dd, $J = 11.6, 8.7$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 502.2 $[M+H]^+$.

实施例 130: 5-((二甲氨基)甲基)-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈

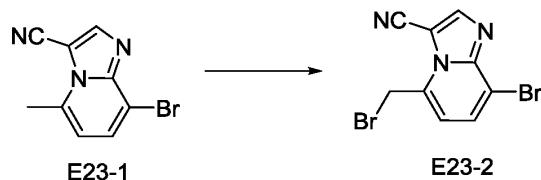
步骤一: 8-溴-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈 **E23-1**



在 02 下向 3-乙氧基丙-2-烯腈 (2.6 g, 25.7mmol) 在 1,4 二氧六环 (30 mL) 和水 (10 mL) 中的溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (3.81g, 16.1mmol), 将混合物在 0, 下搅拌 2 小时, 然后将化合物 3-溴-6-甲基吡啶-2-胺 (1g, 5.35mmol) 加入混合物中, 将反应温热至室温并搅拌 2h。然后将反应在 90°C 搅拌 16 小时。LCMS 检测反应结束, 向反应中加入水 (30mL), 并用乙酸乙酯萃取 (30mL*3), 合并有机层并浓缩, 粗产物用快速层析柱纯化 (洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯=1: 1), 得到 **E23-1** (600mg, 47%收率)。

LCMS: m/z 236.1 $[M+H]^+$.

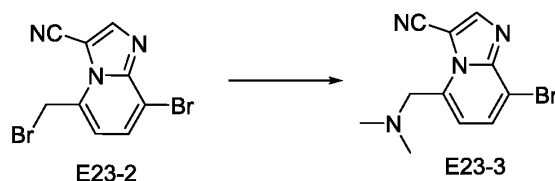
步骤二: 8-溴-5-(溴甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈 **E23-2**



向化合物 **E23-1** (450 mg, 1.91mmol) 四氯化碳溶液 (10 mL) 中, 加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (407 mg, 2.29mmol) 和偶氮二异丁腈 (47 mg, 0.29mmol), 将混合物在氮气下于 80°C 搅拌 16h。LCMS 显示反应成功, 将混合物浓缩, 通过快速层析柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1), 得到 **E23-2** (350mg, 58%收率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H). LCMS: m/z 313.9 $[M+H]^+$.

步骤三: 8-溴-5-((二甲氨基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈 **E23-3**

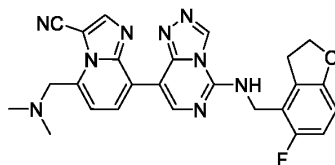


在 25 mL 反应瓶中加入 **E23-2** (100 mg, 0.32 mmol) 和二甲胺的四氢呋喃溶液 (2 M, 10 ml)。反应 70°C 下搅拌 15 小时, 反应液旋干后用乙酸乙酯和水萃取, 有机层旋干后, 用快速层析柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯= 2: 1) 得到 **E23-3** (70 mg, 78.4% 收率)。

LCMS: m/z 279.0, 281.0 $[M+H]^+$ 。

步骤四: 使用实施例 6 的方法, 以 **E23-3** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

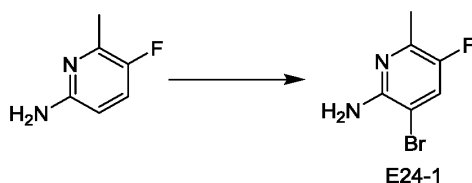
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(2-甲基咪啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.14 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 484.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 131: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

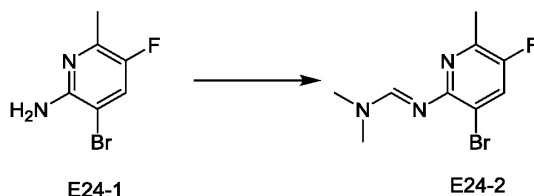
步骤一: 3-溴-5-氟-6-甲基吡啶-2-胺 **E24-1**



在 0°C 向 5-氟-6-甲基吡啶-2-胺 (4.50g, 35.7mmol) 的乙腈 (50mL) 溶液中分批加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (7.62g, 42.8 mmol), 缓慢升至室温, 并在室温下搅拌反应 12 小时。反应结束后, 向混合物中加入乙酸乙酯 (100mL) 进行稀释, 然后分别用饱和的碳酸钠水溶液 (50mL*3) 和饱和食盐水 (80mL) 进行洗涤。有机相干燥, 浓缩, 得到粗品 **E24-1** (7.40g, 60% 收率), 直接用于下一步。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.76 (br s, 2H), 2.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 204.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

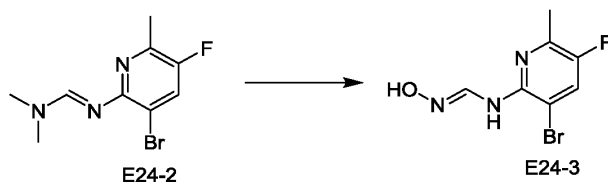
步骤二: (E)-N'-(3-溴-5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒 **E24-2**



在 250mL 单口瓶中依次加入 **E24-1** (3.00g, 14.6mmol), N, N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (3.49g, 29.3mmol), 甲苯(100mL), 反应升温至 110℃下反应 12 小时, LCMS 检测无原料剩余, 反应液浓缩得到粗品 **E24-2** (3.80g), 直接用于下一步。

LCMS: m/z 261.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

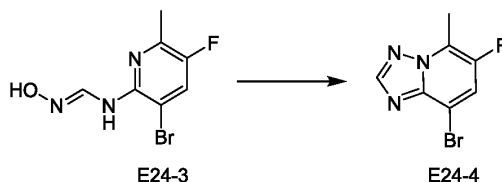
步骤三: (E)-N-(3-溴-5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-N'-羟基甲脒 **E24-3**



在 250mL 单口瓶中依次加入 **E24-2**(3.80g, 14.6mmol), 盐酸羟胺(2.03g, 29.2mmol), 乙酸钠 (2.40g, 29.2mmol), 乙醇 (60mL)。反应于氮气氛围下升温至 55℃反应 12 小时, LCMS 监测反应结束, 降至室温, 减压浓缩除去乙醇, 得到粗品(E)-N-(3-溴-5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-N'-羟基甲脒, 用水 (50mL) 打浆, 收集固体, 干燥得到棕色固体产物 **E24-3** (3.08g, 85.0%收率)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.26 (br s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 247.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四: 8-溴-6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 **E24-4**



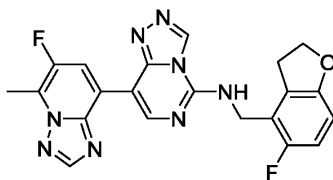
在 0℃下往 **E24-3** (3.08g, 12.4mmol) 的四氢呋喃 (30mL) 溶液中逐滴加入三氟乙酸酐 (7.82g, 37.3mmol)。然后缓慢升至室温, 并在室温下搅拌反应 12 小时。反应结束

后, 在 0℃向混合物中加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (50mL) 进行淬灭, 向混合物中加入水 (50mL) 进行稀释, 用二氯甲烷 (100mL*3) 进行萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30mL*2) 进行洗涤, 干燥, 浓缩。浓缩物用硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯= 10:1) 纯化得到黄色固体产物 **E24-4** (2.10g, 73.5%收率)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 229.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤五: 使用实施例 6 的方法, 以 **E24-4** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

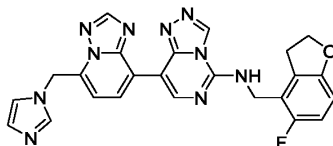
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.62 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.32 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 9.09 - 9.04 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 6.98 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=3.9, 8.6$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 2.76 (d, $J=2.5$ Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 435.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 115 的方法, 以 **E20-1**, 咪唑和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

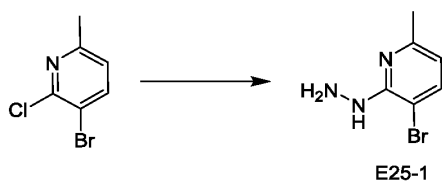
实施例 132: 8-(5-((1H-咪唑-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54-9.51 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.17-3.15 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 483.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 133: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

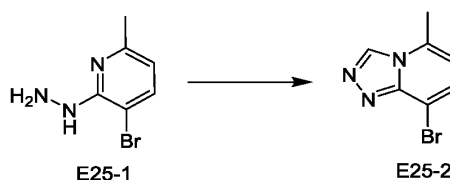
步骤一: 3-溴-2-胍基-6-甲基吡啶 **E25-1**



将 3-溴-2-氯-6-甲基吡啶(4.50g, 21.80mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮 (12mL)中。在 25℃ 下往混合物加入水合肼(4.32mL, 87.18mmol), 闷罐的条件下 110℃反应 16 小时。结束后向反应液加入水 100mL, 然后乙酸乙酯萃取。混合有机相, 干燥, 浓缩, 得到粗品 **E25-1** (3.50g, 79.5%收率), 粗品直接用于下一步。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H) 4.21 (s, 2 H) 2.32 (s, 3 H) ppm; LCMS: m/z 203.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: 8-溴-5-甲基-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶 **E25-2**

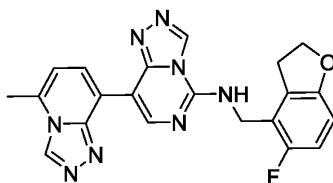


在 100mL 单口瓶中依次加入 **E25-1**(3.5g, 17.0mmol), 原甲酸三甲酯(33.0g, 311mmol), 三氟乙酸 (39.5mg, 0.35mmol), 反应升温至 100℃于氮气氛围下反应 10 小时, TLC 检测无原料剩余, 反应液旋干后, 粗品用甲基叔丁基醚 (20mL) 打浆后过滤, 固体真空干燥后得到 **E25-2** (3g, 81.6%收率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1 H) 7.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H) 6.57 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1 H) 2.66 (d, $J = 0.6$ Hz, 3 H) ppm; LCMS: m/z 211.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三: 使用实施例 6 的方法, 以 **E25-2** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

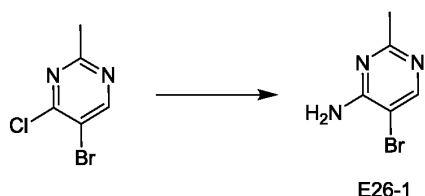


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.8, 8.8$

Hz, 1H), 4.79 (br d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.37 -3.40 (m, 2H), 2.72 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 417.0 $[M+H]^+$.

实施例 134: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

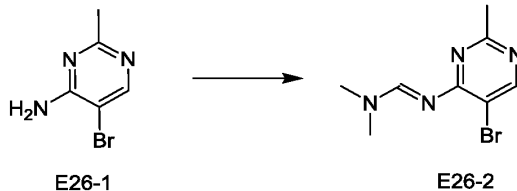
步骤一: 5-溴-4-氨基-2-甲基嘧啶 **E26-1**



将 5-溴-4-氯-2-甲基嘧啶 (1.9g, 9.16mmol), 氨水 (7.28g, 58.16mmol, 28%纯度) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (12mL) 中。闷罐的条件下 110°C 反应 4 小时。结束后向反应液加入水 20mL, 然后乙酸乙酯萃取。混合有机相, 干燥, 浓缩, 粗品通过柱层析分离 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯=1:1) 得到 **E26-1** (800mg, 46.4%收率)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1 H) 5.56 (br s, 2 H) 2.47 (s, 3 H) ppm; LCMS: m/z 187.8 $[M+H]^+$.

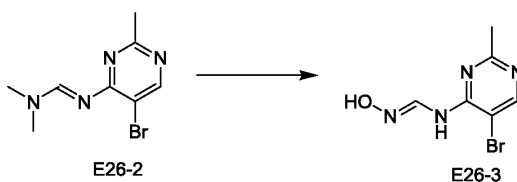
步骤二: (E)-N'-(5-溴-2-甲基嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 **E26-2**



将 **E26-1** (0.5g, 2.66mmol) 和 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (633mg, 5.32mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中, 反应液在 100°C 下于氮气氛围中反应 10 小时, LCMS 监测反应完毕。反应液浓缩干后得到 **E26-2** (0.65g, 100%收率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 3.20 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.53 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 243.1 $[M+H]^+$.

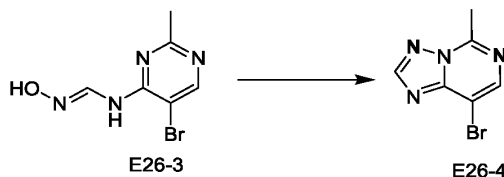
步骤三: (E)-N-(5-溴-2-甲基嘧啶-4-基)-N'-羟基甲脒 **E26-3**



将 **E26-2** (0.646g, 2.66mmol), 羟胺盐酸盐(369mg, 5.31mmol)和无水醋酸钠(479mg, 5.85mmol)溶于无水乙醇(10mL)中, 反应液在 50℃下于氮气氛围中反应 4 小时, TLC 检测反应完毕。反应液过滤, 滤饼用水冲洗, 干燥后得到 **E26-3** (400mg, 65.1%收率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (br s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.24 (br s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 2.47 (s, 3 H) ppm; LCMS: m/z 231.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四: 8-溴-5-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-c]嘧啶 **E26-4**

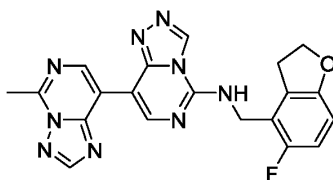


在 0℃下, 向 **E26-3** ((750 mg, 3.25 mmol)的无水四氢呋喃(25mL)溶液中滴加三氟乙酸酐(2.05g, 9.74mmol)。反应自然升温至 25℃反应 12 小时, TLC 检测反应完毕。反应液旋干后加入饱和碳酸氢钠溶液 (20mL), 用二氯甲烷/甲醇 (100mL, V/V=10:1) 萃取, 有机相干燥浓缩后粗品用快速硅胶柱分离得到 **E26-4** (320mg, 46.2%收率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 2.86 (s, 3 H) ppm; LCMS: m/z 212.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤五: 使用实施例 6 的方法, 以 **E26-4** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

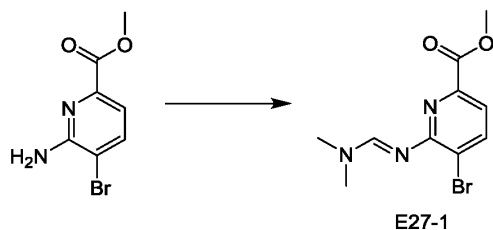
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.02 (br t, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.9, 8.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.32- 3.30 (m, 2H), 2.96 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 418.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 135: 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙烷-2-醇

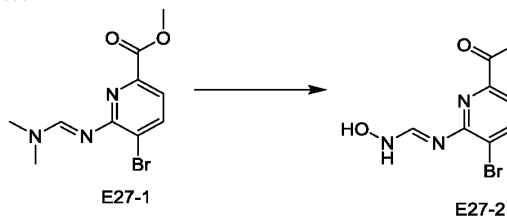
步骤一: (E)-5-溴-6-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)-吡啶-2-甲酸甲酯 **E27-1**



将(E)-5-溴-6-(((二甲氨基)亚甲基)氨基)-吡啶-2-甲酸甲酯(5.0 g, 21.6mmol), 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(5.16g, 43.3mmol)溶于甲苯(100mL), 反应液升温至 110℃下反应 4 小时, TLC 检测无原料剩余, 反应液浓缩得到粗品 **E27-1** (6.00g)。

LCMS: m/z 285.7 [M+H]⁺.

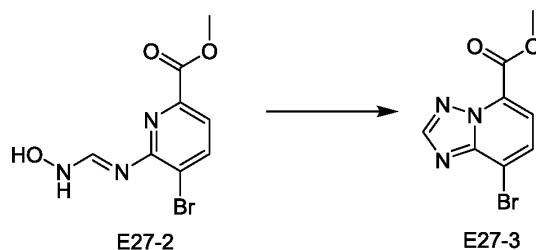
步骤二: (E)-5-溴-6-(((羟氨基)亚甲基)氨基)-吡啶-2-甲酸甲酯 **E27-2**



在反应瓶中依次加入 **E27-1** (6.0 g, 20.97 mmol), 盐酸羟胺(2.91 g, 41.94 mmol), 乙酸钠(3.44g, 41.9mmol), 乙醇(60mL)。反应液于氮气氛围下升温至 50℃反 4 小时, LCMS 监测反应结束, 降至室温, 过滤得到 **E27-2** (5.9g, 85.0%收率)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41 - 8.29 (m, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 7.93 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 273.7[M+H]⁺.

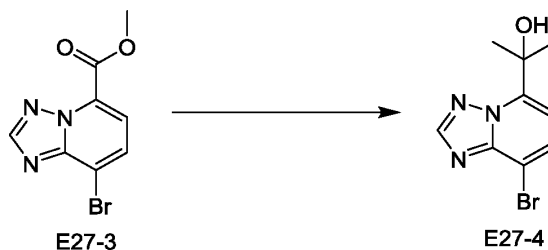
步骤三: 8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-甲酸甲酯 **E27-3**



在室温下往 **E27-2** (10 g, 36.49 mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液中逐滴加入三氟乙酸酐 (23.0g, 109mmol)。然后缓慢升至 75 °C, 并搅拌反应 3 小时。反应结束后, 在 0℃向混合物中加入饱和的碳酸氢钠水溶液(100mL)进行淬灭, 用乙酸乙酯(100mL*3)进行萃取, 合并的有机相干燥, 浓缩。浓缩物用硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯=5:1 到 4:1)纯化得到白色固体 **E27-3** (5.00 g, 收率 53.5%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 256.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四：2-(8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙烷-2-醇 **E27-4**

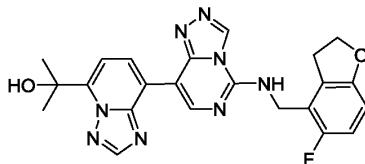


在 -30°C 下，往 **E27-3** (500 mg, 1.95 mmol)的四氢呋喃溶液中(10 mL)滴加甲基溴化镁 (3 M, 2.60 mL)并在此温度下搅拌三小时。反应结束后，向反应液中加入水(10 mL)进行淬灭，用乙酸乙酯(10 mL*3)进行萃取，合并的有机相用干燥，浓缩后用快速硅胶柱纯化得到 **E27-4** (400 mg, 80.0% 收率)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.61 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 1.72 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 255.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤五：使用实施例 6 的方法，以 **E27-4** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物：

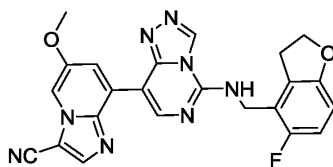
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙烷-2-醇



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.55 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.96 - 8.90 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.73 - 6.70 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.58 - 4.53 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 1.78 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 461.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

采用实施例 96 的方法，以 3-溴-5-甲氧基吡啶-2-胺和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物：

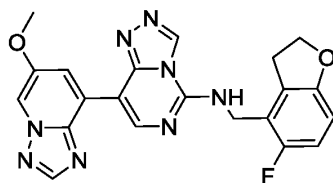
实施例 136：8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 456.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 103 的方法，以 3-溴-5-甲氧基吡啶-2-胺和中间体 **B3** 为原料可以合成以下化合物：

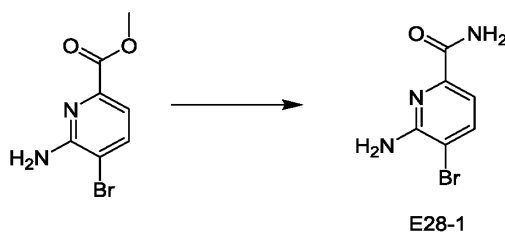
实施例 137: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.31 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 433.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 138: 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲腈

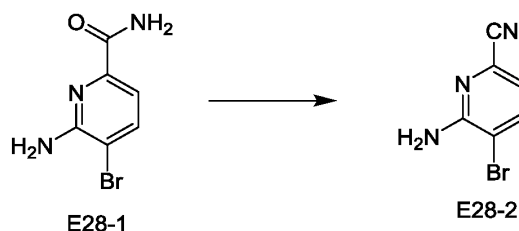
步骤一：6-氨基-5-溴-吡啶-2-甲酰胺 **E28-1**



闷罐中依次加入甲基-6-溴-5-吡啶-2-甲酸酯 (5.00g, 21.6 mmol)，氨水 (18.20 g, 145.41 mmol) 和 N-甲基吡咯烷酮 (20mL)，在 110℃ 搅拌 3 小时。LCMS 监测反应结束后，向混合物中加入 100 mL 饱和食盐水，然后过滤，滤饼用 100 mL 水进行洗涤，得到白色固体，真空干燥得到纯的 **E28-1** (3.00g, 64.2% 收率)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (br s, 1H), 4.99 (br s, 2H) ppm; LCMS: m/z 215.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

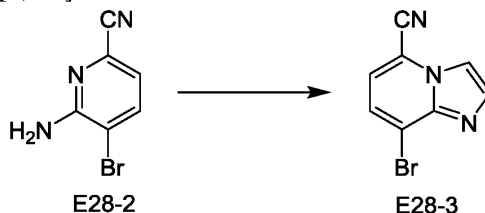
步骤二：6-氨基-5-溴-吡啶-2-甲腈 **E28-2**



在氮气氛围 0°C 条件下，向 **E28-1** (2.00g, 9.26mmol) 和吡啶 (3.66g, 46.3mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中滴加三氟甲磺酸酐 (7.84 g, 27.77 mmol)。反应液升温至 25°C 搅拌 12 小时，LCMS 监测反应结束，在冰浴下加入 100mL 饱和的碳酸氢钠进行淬灭。然后用二氯甲烷 (50 mL * 3) 萃取，合并的有机相用饱和食盐水 50mL 进行洗涤，干燥，浓缩。浓缩物用硅胶柱 (石油醚：乙酸乙酯= 1:0) 纯化得到黄色固体 **E28-2** (1.00g，收率 54.5%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.27 (br s, 2H) ppm; LCMS: m/z 294.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三：8-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲腈 **E28-3**

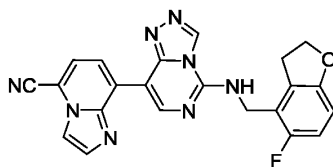


将 **E28-2** (1.00g, 5.05mmol)，2-氯乙醛 (5.44g, 69.3mmol)，碳酸氢钠 (458mg, 5.45mmol) 溶于叔戊醇 (20mL)。反应于氮气氛围下升温至 140°C 微波反应 2 小时，LCMS 监测反应结束，加入二氯甲烷 (100mL) 进行稀释，用饱和食盐水 (100mL*3) 进行洗涤，干燥，浓缩。浓缩物用硅胶柱 (石油醚：乙酸乙酯=10:1 到 3:1) 纯化得到黄色固体 **E28-3** (400mg，收率 35.7%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 222.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四：使用实施例 6 的方法，以 **E28-3** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物：

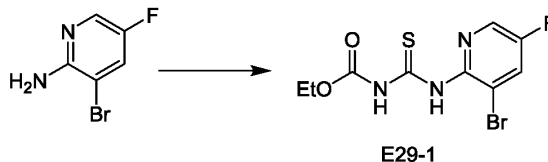
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲腈



^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.96 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=3.9, 8.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.54 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.32 - 3.31 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 427.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 139: 8-(2-(二甲氨基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

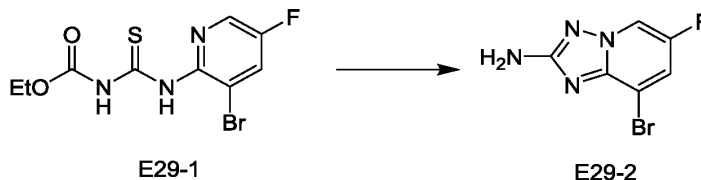
步骤一: N-[(3-溴-5 氟-2 吡啶基) 胺基硫酰基]胺基甲酸乙酯 **E29-1**



将 3-溴-5-氟吡啶-2-胺 (2.30g, 12.0mmol), 异硫氰酰甲酸乙酯 (1.66g, 12.6mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (25mL) 中, 抽换氮气 3 次后于 20°C 下搅拌反应 4 小时。TLC 监测反应完毕后, 反应液浓缩后得到粗品 **E29-1** (4.0g, 11.9mmol, 收率 98.7%)。

LCMS: m/z 321.9/323.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

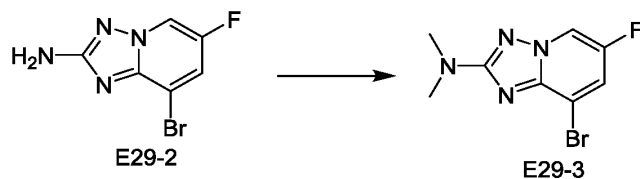
步骤二: 8-溴-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 **E29-2**



将 **E29-1** (4.0g, 11.9mmol), 盐酸羟胺 (4.31g, 62.1mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (4.81g, 37.2mmol) 溶于甲醇 (30mL) 和乙醇 (30mL) 中, 抽换氮气 3 次后于 70°C 反应 12 小时。LCMS 监测反应完毕。反应液加水 (50mL) 稀释, 有白色固体析出。过滤收集固体, 真空干燥后得 **E29-2** (1.50g, 6.49mmol, 收率 52.3%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (dd, $J = 2.3, 4.1$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 2.3, 8.5$ Hz, 1H), 6.30 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 231.7/233.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三: 8-溴-6-氟- N,N -二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 **E29-3**

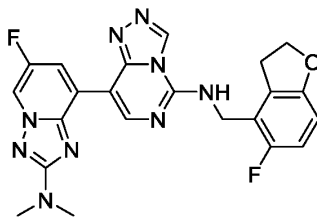


在 0℃下, 向 **E29-2** (1.50g, 6.49mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 溶液加入钠氢 (779mg, 19.5mmol, 60%含量)。反应液在 20℃下反应 0.5 小时。将碘甲烷 (3.69g, 26.0mmol) 加入到反应液中, 继续在 20℃下反应 4 小时。TLC 监测反应完毕后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 再用二氯甲烷萃取。有机相干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化得到 **E29-3** (720mg, 2.78mmol, 42.8%收率)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (dd, $J = 2.4, 4.0$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 3.04 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 258.7/260.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤四: 使用实施例 6 的方法, 以 **E29-3** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

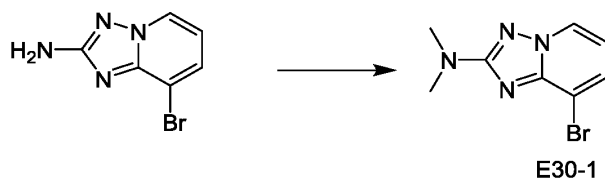
8-(2-(二甲氨基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.18 (dd, $J = 2.3, 11.3$ Hz, 1H), 8.98-8.90 (m, 2H), 6.98 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 3.9, 8.6$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.10 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 464.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 140: 8-(2-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

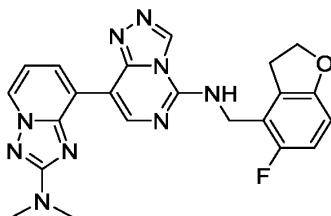
步骤一: 使用实施例 139 步骤三的方法, 以 8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺为原料可以得到中间体 **E30-1**。



LCMS: m/z 243.0, 229.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二：使用实施例 6 的方法，以 **E30-1** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物：

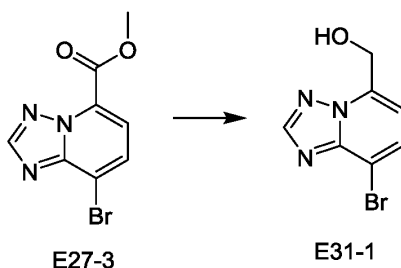
8-(2-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.07 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.7, 6.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 10.3, 8.7$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.10 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 141：8-(5-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

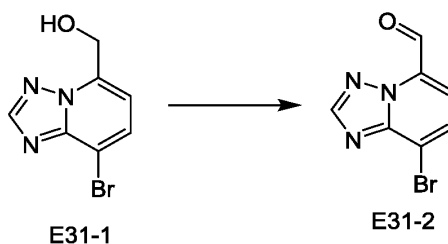
步骤一：8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-甲醇 **E31-1**



在 0°C 下往 **E27-3** (3.5 g, 13.6 mmol) 的四氢呋喃 (30mL) 溶液中缓慢加入硼氢化锂 (893 mg, 41.0 mmol) 和氯化钙 (4.55 g, 14.0 mmol) 并在此温度下搅拌 2 小时。反应结束后，将反应液滴入冰水中进行淬灭，用乙酸乙酯 (100mL*3) 进行萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩物用硅胶柱纯化得到白色固体 **E31-1** (1.3 g, 5.70 mmol, 41.7% 收率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.93 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.90 (br d, $J = 5.0$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 228.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

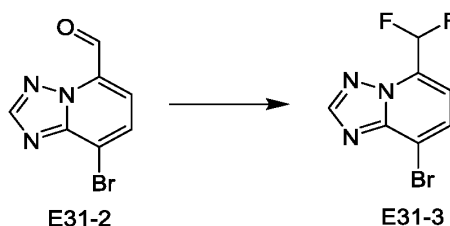
步骤二：8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-甲醛 **E31-2**



在 0°C 下往 **E31-1** (400mg, 1.75mmol) 的二氯甲烷 (16mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 溶液中缓慢加入戴斯-马丁氧化剂 (1.12g, 2.63mmol) 并在 25°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 将反应液滴入饱和碳酸氢钠水溶液进行淬灭, 用二氯甲烷 (60mL*3) 进行萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到白色固体 **E31-2** (300 mg, 粗品)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H) ppm.

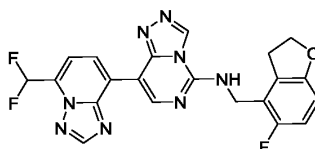
步骤三: 8-溴-5-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 **E31-3**



在 0°C 下往 **E31-2** (280 mg, 1.24 mmol) 的二氯甲烷溶液中 (40 mL) 缓慢加入二乙胺基三氟化硫 (399 mg, 2.48 mmol) 并在 25 °C 下搅拌 12 小时。反应结束后, 将反应液滴入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 用二氯甲烷 (20mL*3) 萃取, 合并的有机相用干燥, 浓缩。浓缩物用硅胶柱纯化得到白色固体 **E31-3** (270 mg, 1.09 mmol, 87.8%收率)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 52.4$ Hz), 7.50 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); LCMS: m/z 249.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四: 使用实施例 6 的方法, 以 **E31-3** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下两个化合物:

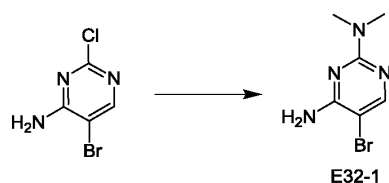


^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.33 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.65 (t, $J=52.8$ Hz, 1H), 6.98 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H),

6.73 (br dd, $J=3.4, 8.5$ Hz, 1H), 4.81 (br d, $J=3.4$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 453.3 $[M+H]^+$.

实施例 142: 8-(5-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

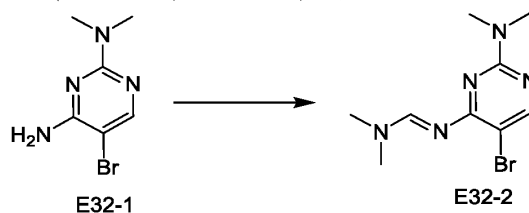
步骤一: 5-溴-N2,N2-二甲基嘧啶-2,4-二胺 **E32-1**



在闷罐中, 将 5-溴-2 氯嘧啶-4-胺 (3.0g, 14.4mmol) 加入到二甲胺水溶液 (70mL, 40%) 中, 反应液在 100°C 下反应 12 小时。LCMS 监测发现反应完毕。反应液用乙酸乙酯 (100mL*3) 萃取, 有机相再用食盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到 **E32-1** (3.33g, 粗品), 直接用于下一步。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 3.07 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 217.1 $[M+H]^+$.

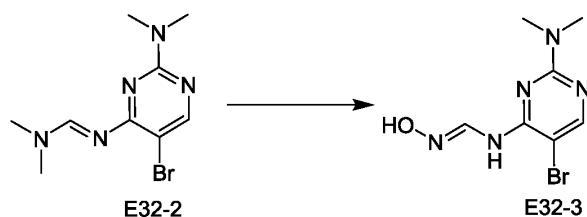
步骤二: (E)-N'-(5-溴-2-(二甲氨基)嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 **E32-2**



将 **E32-1** (2.5g, 11.5mmol) 溶于甲苯 (30mL) 中, 向溶液中加入 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (2.74g, 23.0mmol)。将混合物在 110°C 下搅拌 8 小时, LCMS 监测发现反应完毕。向反应液中加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩后得到 **E32-2** (3.0g, 粗品), 直接用于下一步。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.13 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 272.2 $[M+H]^+$.

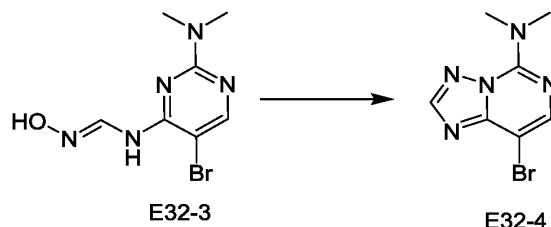
步骤三: (E)-N-(5-溴-2-(二甲氨基)嘧啶-4-基)-N'-羟基甲脒 **E32-3**



将 **E32-2** (3g, 11.0mmol) 溶于乙醇 (40mL) 中, 向反应液中加入盐酸羟胺 (1.53g, 22.0mmol), 乙酸钠 (1.81g, 22.0mmol), 将混合好的反应液在 60 度下反应 4 小时。LCMS 检测发现反应完毕。将反应液浓缩, 所得残渣加水打浆, 过滤并收集固体, 干燥后得到 **E32-3** (2.8g, 94.5%收率)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 8.01-7.94 (m, 1H), 3.08 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 262.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

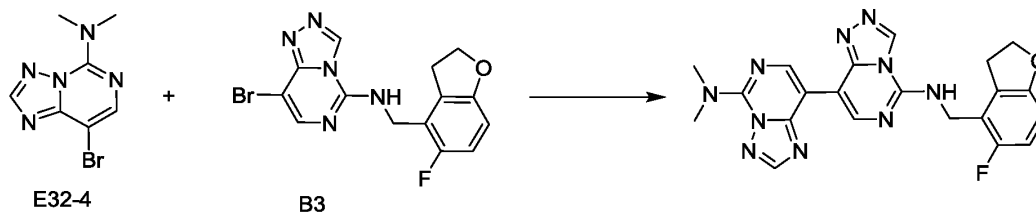
步骤四: 8-溴-N,N-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺 **E32-4**



将 **E32-3** (2.8g, 10.8mmol) 溶于四氢呋喃 (30mL) 中。在 0°C 时向反应液中滴加三氟乙酸酐 (11.3g, 53.8mmol)。滴完后在 25 度下反应 14 小时。LCMS 监测发现反应完毕。向反应液中加入冰水淬灭后用乙酸乙酯 (150mL*3) 萃取。有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩。粗品用快速硅胶柱分离得到 **E32-4** (2.0g, 76.7% 收率)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.49 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 244.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤五: 8-(5-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

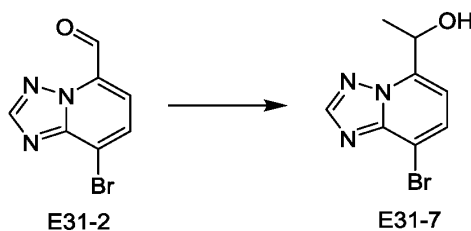


将 **E32-4** (600mg, 1.65mmol), 8-溴-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 **B3** (800mg, 3.30mmol), 六丁基二锡 (1.49g, 2.57mmol) 和三(二亚苄基茛丙酮)二钯 (473mg, 517umol) 溶于二氧六环 (4mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 中。反应于氮气氛围下升温至 100℃, 搅拌 12 小时。LCMS 检测有产物生成。将反应液过滤后浓缩, 粗品通过快速硅胶柱分离后, 得到的粗产品再用 HPLC 分离后碱化得到 8-(5-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 (20mg, 3.12% 收率)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (br s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.93 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 4.0, 8.8$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.53 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.44 (s, 6H), 3.32 - 3.28 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 447.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 143: 1-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙烷-1-醇

步骤一: 1-(8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙醇 **E31-7**

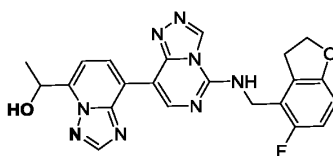


在 -30℃ 下, 往 **E31-2** (300 mg, 1.33 mmol) 的四氢呋喃溶液中 (10 mL) 滴加甲基溴化镁 (3M, 1.33 mL) 溶液并在此温度下搅拌 2 小时。反应结束后, 用饱和氯化铵水溶液进行淬灭, 用乙酸乙酯 (50mL*3) 进行萃取, 合并的有机相干燥, 浓缩后用快速硅胶柱纯化得到 **E31-7** (270 mg, 84.0% 收率)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.40 - 5.37 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; LCMS: 242.1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: 使用实施例 6 的方法, 以 **E31-7** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

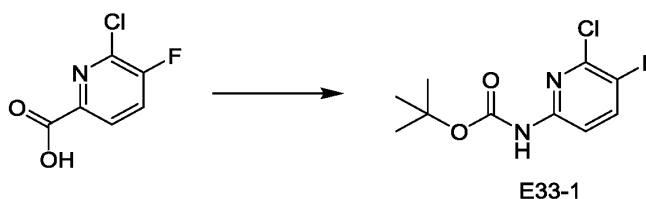
1-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)乙烷-1-醇



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.55 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.19-9.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.44-7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 5.90-5.89 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 1.56-1.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H) ppm; LCMS: 447.3 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 144: 8-(5-(二甲氨基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

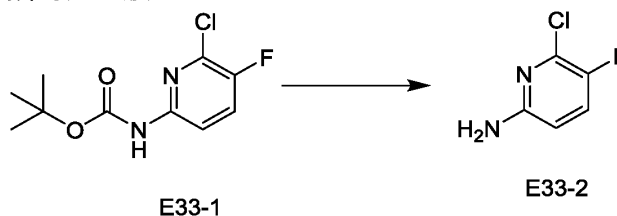
步骤一: (6-氯-5-氟吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯 **E33-1**



将 6-氯-5-氟吡啶-2-甲酸 (9.5g, 54.1mmol), 叔丁醇 (44.2g, 596mmol), 4A 分子筛 (5g), 叠氮磷酸二苯酯 (19.4g, 70.4mmol), N,N -二异丙基乙胺 (21.0g, 162mmol) 溶于甲苯 (150mL) 中。将混合物在 85°C 下搅拌 2 小时, LCMS 检测反应结束, 反应结束后冷却至室温, 将反应液减压旋蒸, 得到固体, 然后乙酸乙酯 (250mL*3) 萃取。混合有机相, 干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化得到 **E33-1** (6.0g, 45%收率)。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 1.46 (s, 9H) ppm; LCMS: m/z 190.8 $[\text{M}-55]^+$.

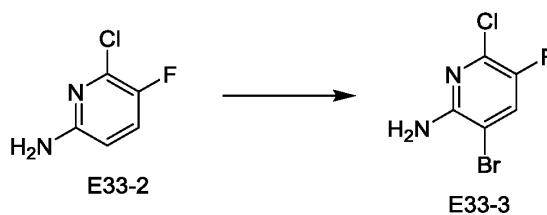
步骤二: 6-氯-5-氟吡啶-2-胺 **E33-2**



将 **E33-1** (6g, 24.3mmol) 溶于盐酸/乙酸乙酯 (35mL) 中, 在 25°C 下反应 12 小时 LCMS 检测反应结束, 加入水稀释, 过滤, 固体打浆, 干燥得到 **E33-2** (3.5g, 98%收率)。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.49 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 2.7, 8.8$ Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 147.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

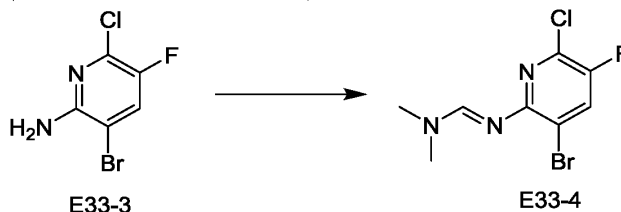
步骤三: 3-溴-6-氯-5-氟吡啶-2-胺 **E33-3**



将 **E33-2** (3.50g, 24.0mmol), N-溴代丁二酰亚胺 (4.70g, 26.3mmol), 碳酸钾 (3.63g, 26.3mmol) 溶于二氯甲烷 (20ml) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 中, 在 25℃ 下反应 30 分钟, TLC 检测无原料剩余, 加入亚硫酸钠溶液淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取。混合有机相, 干燥, 浓缩, 得到粗品 **E33-3** (5.3g, 98% 收率)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.59 (s, 2H) ppm; LCMS: m/z 227.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

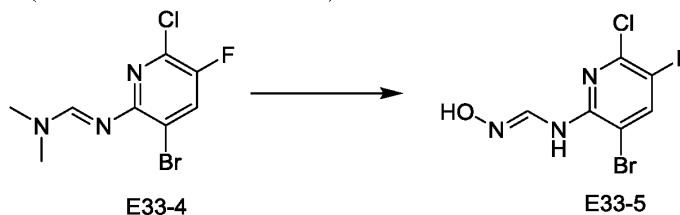
步骤四: (E)-N'-(3-溴-6-氯-5-氟吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒 **E33-4**



将 **E33-3** (5.30g, 24mmol), N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (14.0g, 118mmol) 溶于甲苯 (45ml), 反应升温至 100℃ 反应 5 小时, LCMS 监测反应结束, 降温至室温, 减压浓缩, 得到粗品 **E33-4** (5.80g, 粗品)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.04 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 282.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

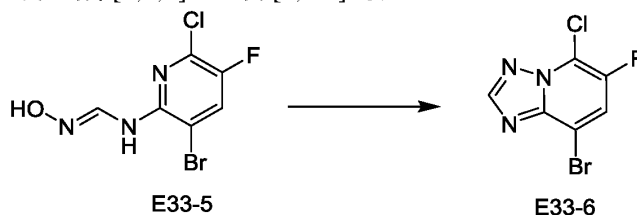
步骤五: (E)-N-(3-溴-6-氯-5-氟吡啶-2-基)-N'-羟基甲脒 **E33-5**



将 **E33-4** (5.80g, 粗品), 盐酸羟胺 (2.90g, 41.4mmol), 乙酸钠 (3.70g, 45.5mmol) 溶于乙酸乙酯 (50ml) 中, 混合物升温至 50℃ 反应 1 小时。LCMS 监测反应结束, 降温至室温, 加入水, 过滤, 收集固体得到 **E33-5** (7.88g, 粗品)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (br s, 1H), 8.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.30-7.83 (m, 1H), 7.75 (s, 1H) ppm; LCMS: m/z 270.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

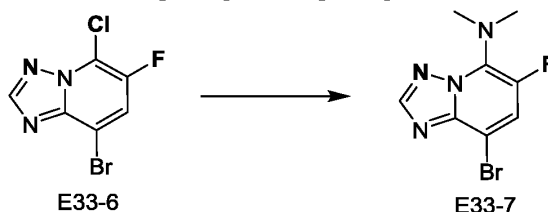
步骤六：8-溴-5-氯-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 **E33-6**



将 **E33-5** (7.0, 粗品) 溶于多聚磷酸 (70ml) 中, 温度升温至 80℃ 反应 2 小时, LCMS 监测反应结束, 降温至室温, 加入碳酸氢钠饱和溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 浓缩, 得到 **E33-6** (3.80g, 58% 收率)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 251.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤七：8-溴-6-氟-N,N-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-胺 **E33-7**

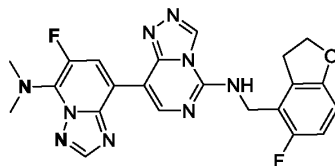


将 **E33-6** (500mg, 2.0mmol), 二甲胺盐酸盐 (814mg, 10mmol), N,N-二异丙基乙胺 (3.60g, 28mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3ml), 混合物升温至 100℃ 反应 6 小时, LCMS 监测反应完毕, 加入水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相洗涤, 干燥, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化, 得到 **E33-7** (420mg, 81.2% 收率)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H) ppm; LCMS: m/z 258.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤八：使用实施例 6 的方法, 以 **E33-7** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

8-(5-(二甲氨基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

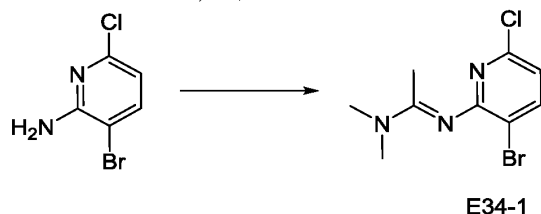


^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.25 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 8.95-8.90 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 6.97 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=4.1, 8.7$ Hz, 1H), 4.77 (br d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.27 (br d, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J=2.8$ Hz, 6H) ppm;

LCMS m/z 464.1 $[M+H]^+$.

实施例 145: 8-(5-(二甲氨基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

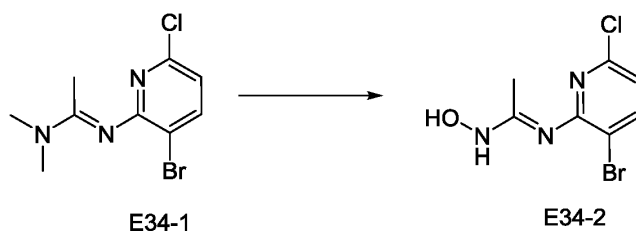
步骤一: (E)-N'-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)-N,N-二甲基乙脒 **E34-1**



将 2-胺-3-溴-6-氯吡啶 (2.30g, 11.1mmol) 加入到甲苯 25mL) 中, 反应液在 100°C 下反应 12 小时。LCMS 监测发现反应完毕。反应液直接浓缩后得到 **E34-1** (3.00g, 粗品)。

LCMS: m/z 277.7 $[M+H]^+$.

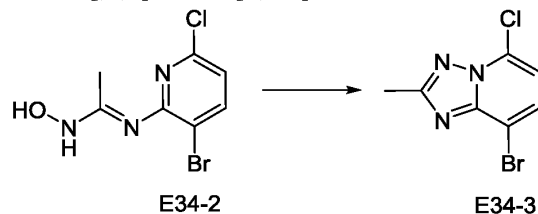
步骤二: (E)-N'-(3-溴-6-氯吡啶-2-基)-N-羟基乙脒 **E34-2**



将 **E34-1** (3.00g, 10.8mmol) 溶于乙醇 (40mL) 中, 向溶液中加入盐酸羟胺 (1.51g, 21.7mmol) 和乙酸钠 (1.78g, 21.7mmol)。将混合物在 60°C 下搅拌 5 小时, LCMS 监测发现反应完毕。将反应液干燥浓缩后得到粗品。粗品在 25°C 下用水 (20mL) 中打浆 2 小时。过滤混合物, 收集并干燥固体得到产物 **E34-2** (2.60g, 87.1% 收率)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 265.9 $[M+H]^+$.

步骤三: 8-溴-5-氯-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 **E34-3**

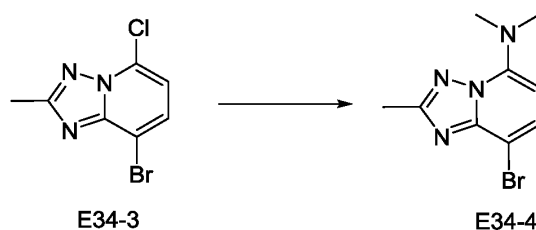


将 **E34-2** (2.25g, 8.51mmol) 加入多聚磷酸 (40g) 中, 将混合好的反应液在 95°C 下反应 4 小时。LCMS 检测发现反应完毕。将反应液倒入冰水 (200mL) 混合物中, 向混合

物中直接加入碳酸钠至混合物 pH 到 7，向该混合物中加入乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤，再用无水硫酸钠干燥，最后浓缩后得到 **E34-3** (2.00g, 粗品)，直接用于下一步。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 248.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四：8-溴-5-二甲胺-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 **E34-4**

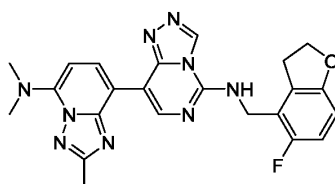


将 **E34-3** (2.15g, 8.72mmol) 溶于 N,N-二异丙基乙胺 (20mL) 中，加入盐酸二甲胺盐。反应液在 80°C 反应 5 小时。LCMS 监测发现反应完毕。向反应液中加入饱和食盐水淬灭，后用乙酸乙酯萃取。有机相再次用饱和食盐水洗涤，后干燥，浓缩。粗品用快速硅胶柱分离得到 **E34-4** (2.00g, 76.7%收率)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.12 (s, 6H), 2.65 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 257.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤五：使用实施例 6 的方法，以 **E34-4** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物：

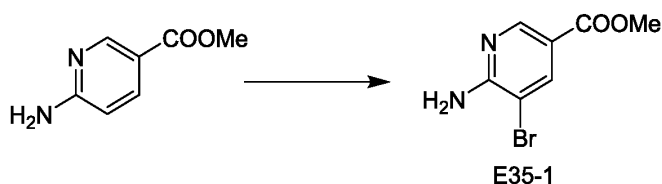
8-(5-(二甲氨基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 3.9, 8.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.54 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.13 (s, 6H), 2.55 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 460.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 146：8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈

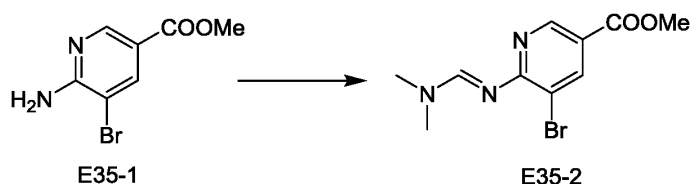
步骤一：6-氨基-5-溴烟酸甲酯 **E35-1**



将 6-氨基烟酸甲酯 (4.0g, 26.3mmol), N-溴代丁二酰亚胺 (5.15g, 28.9mmol) 溶于二氯甲烷 (100mL), 在 20℃ 氮气气氛下反应 1 小时, LCMS 监测反应结束, 反应液依次用亚硫酸钠溶液, 碳酸钠溶液和水洗涤。有机相干燥, 浓缩得到 **E35-1** (6.1g, 粗品)。

LCMS: m/z 231.0 $[M+H]^+$ 。

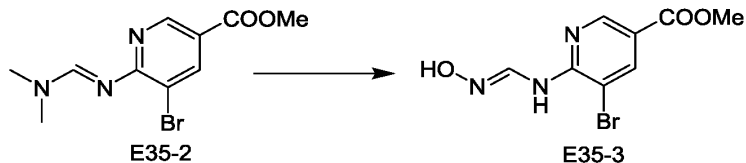
步骤二: (E)-5-溴-6-(((二甲胺基)亚甲基)氨基)烟酸甲酯 **E35-2**



将 **E35-1** (6.1g, 26.4mmol), N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (6.3g, 53mmol) 溶于甲苯 (50ml), 升温至 100℃ 在氮气气氛下反应 12 小时, LCMS 监测反应结束, 反应液减压浓缩得到 **E35-2** (7.6g, 粗品)。

LCMS: m/z 285.7/287.7 $[M+H]^+$ 。

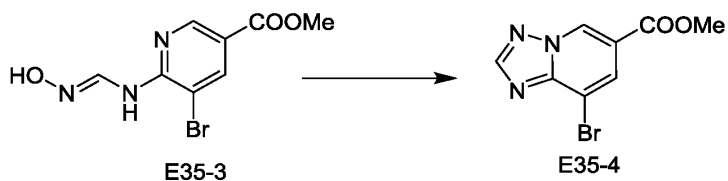
步骤三: (E)-5-溴-6-(N'-羟基甲脒基)烟酸甲酯 **E35-3**



将 **E35-2** (5.0g, 17.5mmol), 乙酸钠 (3.2g, 39mmol), 盐酸羟胺 (2.4g, 25mmol) 溶于乙醇 (50mL) 中, 升温至 50℃ 反应 4 小时, LCMS 监测反应结束, 加入水, 过滤收集固体得到 **E35-3** (4.0g, 84% 收率)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.71 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 276.0 $[M+H]^+$ 。

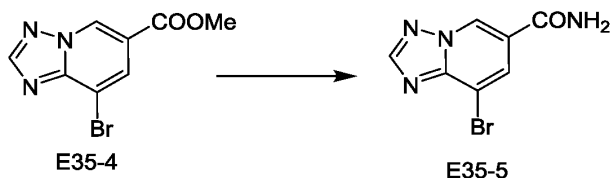
步骤四: 8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5,a]吡啶-6-甲酸甲酯 **E35-4**



将 **E35-3** (4.0g, 15mmol) 溶于多聚磷酸 (20mL) 中, 升温至 100℃ 反应 2 小时, LCMS 监测反应结束, 降温至室温, 加入碳酸氢钠饱和溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 浓缩, 得到 **E35-4** (2.8g, 75% 收率)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 257.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

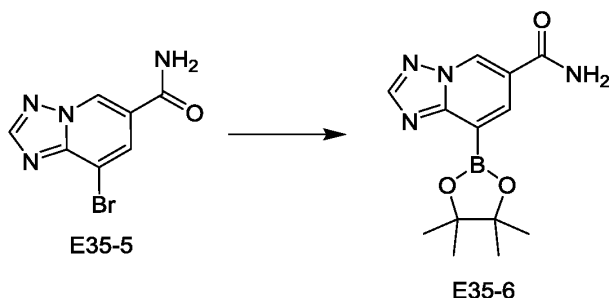
步骤五: 8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酰胺 **E35-5**



将 **E35-4** (2.4g, 9.4mmol), 氨水 (15g, 103mmol) 溶于乙醇 (5mL) 中, 反应升温至 80℃ 于氨气气氛中反应 2 小时, TLC 监测无原料剩余, 冷却至室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。混合有机相, 干燥, 浓缩, 用快速硅胶柱纯化得到 **E35-5** (830mg, 37% 收率)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H).

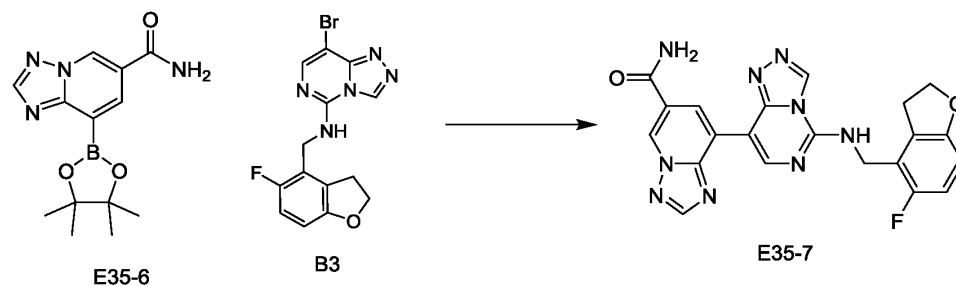
步骤六: 8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酰胺 **E35-6**



将 **E35-5** (400mg, 1.7mmol), 联硼酸频那醇酯 (506mg, 2.0mmol), 醋酸钾 (489mg, 5.0mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (271mg, 0.33mmol),

溶于 1,4-二氧六环 (10mL), 温度升温至 120℃ 于氮气气氛下反应 5 小时, TLC 检测无原料剩余, 反应液含 **E35-6**, 不处理直接用于下一步。

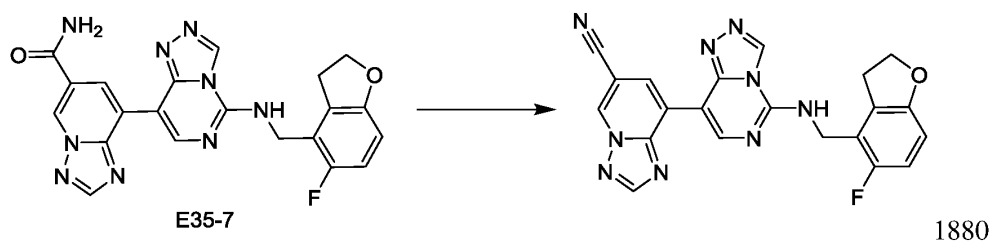
步骤七: 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲酰胺 **E35-7**



向上一反应液中加入 **B3** (302mg, 0.83mmol), 碳酸钠 (528mg, 4.98mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (136mg, 0.17mmol) 和水 (2mL)。反应于氮气氛围下升温至 100℃ 反应 2 小时, LCMS 监测反应结束, 降温至室温, 加入乙酸乙酯稀释溶解, 有机相用水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化, 再用 HPLC 纯化得到 **E35-7** (34mg, 4.6% 收率)。

LCMS: m/z 446.1 [M+H]⁺.

步骤八: 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-氰

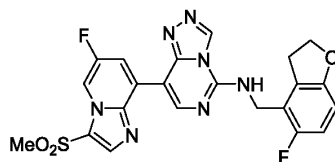


在 0℃ 下, 向 **E35-7** (34mg, 0.76mmol), 三乙胺 (31mg, 0.31mmol) 的四氢呋喃 (1.5) 溶液中加入三氟乙酸酐 (48.1mg, 0.23mmol), 混合物在 25℃ 反应 12 小时, LCMS 监测反应结束, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液和水, 用乙酸乙酯萃取, 混合有机相, 干燥, 浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化, 再用 HPLC 纯化得到最终化合物 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)胺基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-氰 (7.5mg, 23% 收率)。

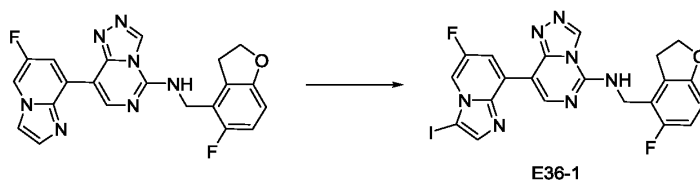
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.81 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.14 (br d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 6.97 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J*=3.9, 8.6 Hz, 1H), 4.80

(s, 2H), 4.55 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 428.0 $[M+H]^+$.

实施例 147: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-3-(甲磺酰)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



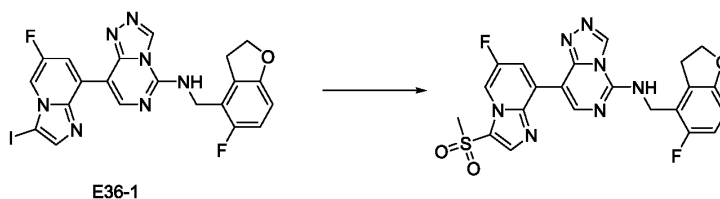
步骤一: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 **E36-1**



在 25mL 圆底烧瓶中加入 N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 (实施例 21) (600 mg, 1.43 mmol), 无水二氯甲烷 (10 ml) 和冰醋酸 (2 ml), 冰浴下加入碘代丁二酰亚胺 (353.9 mg, 1.57 mmol)。然后室温下搅拌 1 小时, 反应液倒入水中, 用二氯甲烷萃取 (50mL*3), 食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过硅胶柱 (洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇=20: 1) 真空干燥后得到纯的 **E36-1** (0.39g, 50.0%收率)。

LCMS: m/z 546.1 $[M+H]^+$.

步骤二: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-3-(甲磺酰)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

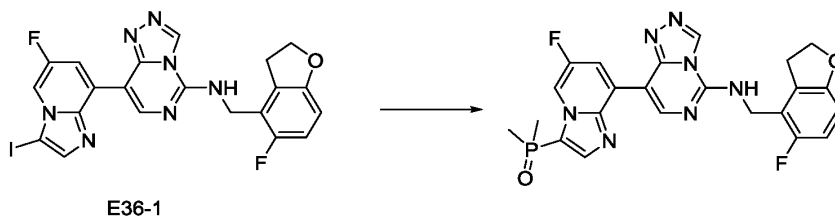


在封管中加入 **E36-1** (100 mg, 0.18mmol) 和无水二甲亚砜 (3 ml), 依次加入甲烷亚磺酸钠 (55.13mg, 0.54 mmol), 碘化亚铜 (102.84 mg, 0.54 mmol)。鼓吹氮气五分钟, 密封后在微波反应器中 120°C 反应 20 分钟, 然后 100°C 继续微波反应 3 小时。冷却后加入二氯甲烷 (50mL), 用水 (30mL) 和饱和食盐水 (30mL) 洗涤。有机层旋干后用制备液相制备得到 N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-3-(甲磺酰)咪唑并[1,2-a]吡

啉-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 (17 mg, 19.0%收率)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (s, 1H), 9.26-9.21 (m, 1H), 8.97 (dd, $J = 10.7$, 2.4 Hz, 1H), 8.86-8.83 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.52 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 2H) ppm; LCMS: m/z 498.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 148: (6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二甲基膦氧化物

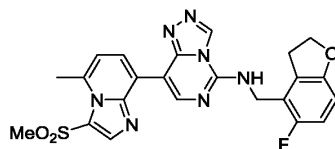


在封管中加入 **E36-1** (100 mg, 0.18 mmol) 和无水 1,4-二氧六环 (4 ml), 依次加入二甲基氧化膦 (42.15 mg, 0.54 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (16.48 mg, 0.02 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (10.42 mg, 0.02 mmol), 和三乙胺 (0.05 mL)。鼓吹氮气五分钟, 密封后在 100°C 搅拌 15 小时。冷却后加入二氯甲烷 (50 mL), 用水 (30 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤。有机层旋干后用快速层析柱纯化 (洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇 = 4:1) 得到 (6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二甲基膦氧化物 (55 mg, 61.68%收率)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.12-8.97 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.55 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.89 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 496.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

使用实施例 148 的方法, 以 N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺 (实施例 88) 为原料可以得到以下化合物:

实施例 149: N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-3-(甲磺酰)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

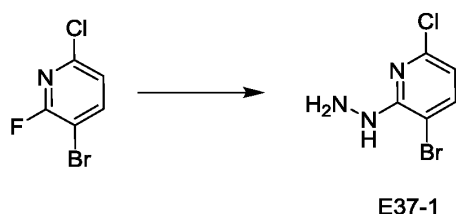


^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (s, 1H), 9.00 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 6.66 (dd, J

= 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.52 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.07 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 494.1 $[M+H]^+$.

实施例 150: 8-(5-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺

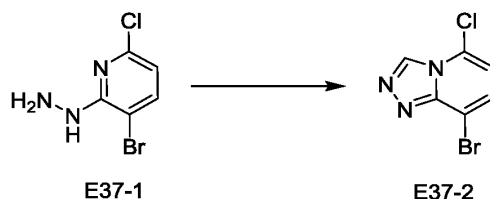
步骤一: 3-溴-6-氯-2-肼基吡啶 **E37-1**



3-溴-6-氯-2-氟-吡啶 (1.00g, 4.75mmol), 水合肼 (4.10mL) 的 N,N -二甲基甲酰胺溶液在 80°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应结束后, 浓缩, 得到粗品然后用水在 25°C 下打浆 30 分钟, 过滤, 真空干燥, 得到棕色固体 **E37-1** (1.00g, 94.6% 收率)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 3.95 (br d, $J = 2.8$ Hz, 2H) ppm; LCMS: m/z 224.0 $[M+H]^+$.

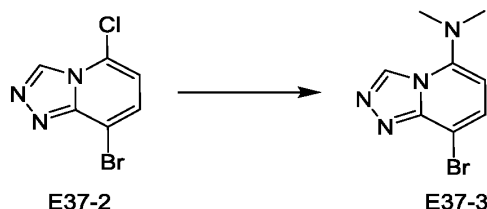
步骤二: 8-溴-5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 **E37-2**



将 **E37-1** (1.00g, 4.49mmol), 原甲酸三甲酯 (9.68g, 91.2mmol), 三氟乙酸 (20mg, 0.175 mmol) 的混合物在氮气氛围 100°C 下反应 12 小时。LCMS 监测无原料剩余, 反应液浓缩得到粗品, 然后用甲基叔丁基醚打浆得到 **E37-2** (960mg, 91.9% 收率)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H) ppm; LCMS: m/z 234.0 $[M+H]^+$.

步骤三: 8-溴-N,N-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-胺 **E37-3**



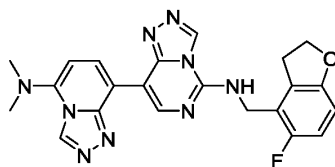
将 **E37-2** (960mg, 4.13mmol) 和 40% 的二甲胺水溶液 (30mL) 混合, 在 100°C 反应

12 小时, LCMS 和 TLC 监测反应结束, 降至室温, 用乙酸乙酯进行萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 得到粗品, 之后用乙酸乙酯打浆, 收集固体, 得到灰白色固体 **E37-3** (620mg, 62.3% 收率)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.92 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 241.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四: 使用实施例 6 的方法, 以 **E37-3** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

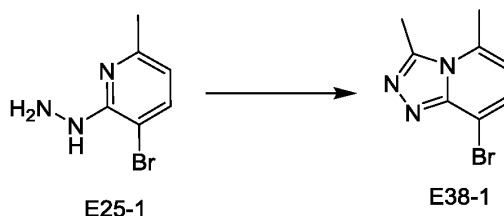
8-(5-(二甲基胺)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 9.35 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.83 (br s, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.77 (br d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 2H), 2.93 (s, 6H) ppm; LCMS: m/z 446.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 151: 8-(3,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-c]嘧啶-5-胺

步骤一: 8-溴-3,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 **E38-1**



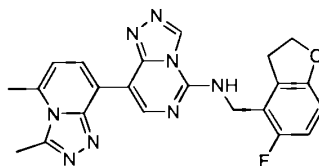
将 **E25-1** (700mg, 3.46mmol), 三氟乙酸 (7.9mg, 0.07mmol) 和原乙酸三乙酯 (10.1g, 63.4mmol) 混合, 升温至 100°C 在氮气气氛下反应 10 小时, LCMS 监测反应结束, 降至室温, 将反应液浓缩, 然后用甲基叔丁基醚打浆后得到 8-溴-3,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 **E38-1** (600mg, 收率 76.6%)。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 1.0, 7.3$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (s, 3H) ppm; LCMS: m/z 228.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: 使用实施例 6 的方法, 以 **E38-1** 和中间体 **B3** 为原料可以得到以下化合物:

8-(3,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-

[1,2,4]三唑[4,3-c]嘧啶-5-胺



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 3.8, 8.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.47-5.38 (m, 1H), 4.78 (br s, 2H), 4.55 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.31-3.30 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm; LCMS: m/z 431.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

药理学及应用

EED 作为 PRC2 蛋白复合物的主要组成部分之一，虽然并不具有酶催化的活性，但是它对 PRC2 的整体功能具有重要的作用。EED 对 PRC2 的作用具体表现为两个方面：1) EED 直接与三甲基化的 H3K27Me₃ 结合，这样能够把 PRC2 复合物定位在需要修饰的染色质上；2) EED 对 EZH2 的酶催化功能有很大的变构促进作用。因此，开发作为变构蛋白 EED 的靶点化合物为提供抑制 EZH2 酶活性提供了新策略。而且这样的抑制剂具有比 EZH2 酶催化位点抑制剂具有更好或互补的优势，比如当病人对于 EZH2 酶抑制剂产生耐药性时，EED 抑制剂同样可以起到抑制 EZH2 酶活性的作用。本发明公开了化合物可以作为 EED 靶点抑制剂，并对与 EED 和/或 PRC2 作用机理相关的疾病有治疗作用。

本发明公开化合物的生物学功能在生化以及细胞水平的测试中得到了证明。比如在生化测试中，本发明公开的化合物能够与和 EED 蛋白结合的 H3K27Me₃ 多肽有很强的竞争结合作用 (IC_{50} 可达 <0.2 nM)。在细胞水平上，本发明公开化合物不仅可以抑制组蛋白 H3K27 的甲基化水平而且也可以通过这一作用抑制癌细胞的增殖 (IC_{50} 可达 <1 nM)。与 US20160176882A1, WO2017219948A1 中的化合物 N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺相对比，本发明的化合物抗细胞增殖活性增加了约 10 倍。本发明公开的化合物在与 EED 蛋白的结合时，在结合的“口袋”外侧的双环结构能使化合物具有更好的代谢稳定性。

实施例 152：通过 AlphaScreen(a-筛选)方法评价化合物在阻断 EED 与 H3K27me₃ 结合的效果

首先配置不同浓度梯度的化合物溶液。化合物粉末用 DMSO 溶解成母液。取 1.5 μl

化合物母液至 198.5 μ l 反应缓冲液 (25mM HEPES (pH 8.0), 50 mM NaCl, 0.015% Tween 20, 0.5% BSA) 中混匀, 再用含有 0.75% DMSO 的上述缓冲液进行 3-倍梯度稀释, 同一化合物设置 9 个不同的测试浓度。取 5 μ L 不同浓度梯度的化合物至 ProxiPlate-384 Plus, White 检测板 (PerkinElmer, 6008280) 中, 每个浓度梯度设置 2 个平行重复。

其次进行结合阻断反应。用上述缓冲液稀释带有 His6 标签的全长 EED 蛋白 (441 个氨基酸) 至 60 nM, 以及生物素标记的多肽片段 H3K27me3 (第 19-33 位氨基酸) (Biotinylated- H3K27me3) 至 75 nM。分别转移 5 μ l 浓度为 75nM 多肽片段以及 5 μ l 的 60nM 蛋白至含有化合物的检测孔内, 薄膜封住检测板, 室温孵育 30 分钟。

最后 AlphaScreen 方法检测。临用前, 镍螯合受体珠与链霉抗生物素供体珠以 1:1 的比例 (Perkin Elmer, 产品号 6760619M) 混入上述反应缓冲液中, 再向各检测孔中加入 5 μ l 上述预混的检测液, 供体珠和受体珠终浓度均为 5 μ g/mL。锡箔遮封住检测板, 室温避光放置 1 小时。使用 Spectra max i3 上的 AlphaScreen 检测器读取信号。根据阳性对照 (最大信号对照) 和阴性对照 (最小信号对照) 获得的读数对 AlphaScreen 信号进行标准化, 以给出不同浓度化合物的抑制率, 之后用 GraphPad Prism 5 进行非线性回归分析, 通过 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ 剂量响应方程做出抑制曲线, 得到各化合物的 IC₅₀ 值。

为了排除由于化合物干扰 AlphaScreen 检测系统而产生的假阳性, 以同样的方法稀释化合物, 用生物素标记的多肽 Biotinylated-(His)₆ 代替检测体系中的 EED 和多肽 H3K27me3, 孵育同等时间后, 在 Spectra max i3 上读取信号值。以同样的方法处理数据。

下表 3 显示了本发明部分化合物的 IC₅₀ 值。

表 3

化合物命名	IC ₅₀ (μ M), AlphaScreen
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0150
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0424
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0057
8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0042

8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0045
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0049
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0043
8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0047
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0044
8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0040
N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0035
8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0095
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0035
8-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0044
8-(6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0096
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0049
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0023
乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.0221
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0021
乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑并	0.0452

[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	
乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.0023
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸	0.0051
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0030
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0141
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基苯并[d]噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0092
8-(苯并[d]噁唑-7-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0049
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0157
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	0.0035
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0464
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0046
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0243
8-(3,5-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0051
1-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-酮	0.0048
8-(3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0012
8-(3-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0025

8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0047
乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.0290
8-(3-乙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0030
1-(6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-酮	0.0160
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0074
乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.0912
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0092
8-(3,6-二氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0052
乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.0221
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸	0.0054
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-氟-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0058
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(喹啉-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0051
5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0038
5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0049
5-(5-((((1aS,6bS)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0150
4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-	0.0100

8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	
4-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0044
5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0049
5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0049
2-氟-5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.5660
3-氟-5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.1230
5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物	0.0049
3-氟-5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0042
5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物	0.0063
2-氟-5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0041
3-(2-氨基乙基)-5-(5-((((1aS,6bS)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0054
3-氯-5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0110
5-(5-(((6-氟色烷-5-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物	0.0064
7-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0045

5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-6-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0041
7-氯-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0039
7-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2,3-二甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0020
1-氟-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物	0.1862
4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0122
6-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0027
3-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0026
8-(2,3-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0052
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-异丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0028
甲基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-羧酸酯	0.0080
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺	0.0118
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-醇	0.0099
甲基 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸酯	0.0062
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸	0.0054
(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)甲醇	0.0210
N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(5-	0.0035

甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺	0.0114
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基乙酸酯	0.0062
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0058
(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇	0.0083
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0089
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0086

实施例 153: ELISA (H3K27 三甲基化)分析

将代表性的本公开内容的化合物用 DMSO 中进行 3-倍梯度稀释, 每化合物检测 10 个浓度梯度, 最高测定浓度为 10 μ M。化合物 200-倍稀释到在 96-孔板中培养的 G401 细胞中 (DMSO 终浓度为 0.5%)。给药细胞培养 72 小时后, ELISA 方法检测组蛋白 H3K27 三甲基化水平。

组蛋白提取: 96-孔板中化合物处理的细胞用 1x PBS (10 x PBS 缓冲液(80g NaCl (Sigma, 产品号 S3014), 2g KCl (Sigma, 产品号 60128), 14.4g Na₂HP04 (Sigma, 产品号 S5136), 2.4g KH₂P04 (Sigma, 产品号 P9791)至 1L 水中, pH 至 7.4) 洗涤三次, 每孔加入 100 μ L 0.4N HCl, 置于 4 $^{\circ}$ C, 温和振摇 2 小时裂解细胞。细胞裂解液再用 80 μ L 中和缓冲液(0.5M 磷酸氢二钠, pH 12.5, 2.5mM DTT; 1% cocktail (Sigma, 产品号 P8340) 中和 (充分混匀细胞裂解液与中和缓冲液)。

ELISA 检测方法: 将细胞裂解液平行转移至 2 个 384-孔检测板 (PerkinElmer, OptiPlate-384HB, 产品号 6007290) 中, 一块板用于检测 H3K27 三甲基化水平, 另一块板用于测定 H3 的水平, PBS 调至终体积为 50 μ L/孔, 4 $^{\circ}$ C 包被过夜。次日, 弃去孔内溶液, 用 TBST 缓冲液 (1xTBS (10 x TBS: 24.2g Tris (Sigma, 产品号 T6066), 80g NaCl (Sigma, 产品号 S3014) 至 1L 水中, HCl 调 pH 至 7.6), 0.1 % Tween-20) 洗涤 5 次, 于吸水纸上扣干水分。将 70 μ L 封闭缓冲液(TBST, 5 %BSA)加入已包被之反应孔中, 于室温孵育 1 小

时。弃去封闭缓冲液，加入一级抗体 (30 μ L/孔)。所需一级抗体均用封闭缓冲液稀释，稀释倍数如下：抗 H3K27me3 抗体(Cell Signaling Technology, 产品号 9733), 1:2000 稀释；抗 H3 抗体(Cell Signaling Technology, 产品号 4499), 1: 10000 稀释。加入一抗后，置室温孵育 1 小时。TBST 洗涤 5 次后，扣干水分，各反应孔加入二级抗体 (30 μ L/孔)，室温孵育 1 小时。二级抗体 (抗兔抗体 (Jackson ImmunoResearch, 产品号 111-035-003)) 用封闭缓冲液稀释 2000 倍后使用。1 小时后，TBST 洗涤，扣干水分。于各孔中加入 30 μ L 的 ECL 底物(Pierce, 产品号 34080)，2000rpm 离心 30 秒。利用 Molecular Devices, SpectraMax 检测各样品信号。数据处理：H3K27 甲基化读数先用 H3 信号进行标准化，0.5% DMSO 处理的样品作为对照，计算出化合物的抑制百分率。采用 GraphPad prism5 程序将数据拟合为剂量响应曲线，得到测试化合物的 IC₅₀ 值。

下表 4 显示了本发明部分化合物的 IC₅₀ 值。

表 4

化合物命名	IC ₅₀ (μ M), ELISA, G401
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0056
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0580
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0180
8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0064
8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0073
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0129
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0061
8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0009
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0008

[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	
8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0007
N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0010
8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0074
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0024
8-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0085
8-(6-氯-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0890
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0029
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0171
乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.0470
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0104
乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.0870
乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.0060
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸	0.3290
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0035
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0030

N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基苯并[d]噻唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0078
8-(苯并[d]噻唑-7-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0130
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲基-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0410
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	0.0041
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.1700
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0016
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0140
8-(3,5-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0027
1-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-酮	0.0025
8-(3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0045
8-(3-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0009
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0032
乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.2020
8-(3-乙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0025
1-(6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-酮	0.0015
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡	0.0057

啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	
乙基 6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.0910
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0035
8-(3,6-二氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0077
乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.0680
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸	0.0040
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-氟-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0061
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(噻啉-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0029
5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0008
5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0021
5-(5-((((1aS,6bS)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0160
4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0210
4-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0092
5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0041
5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0136
2-氟-5-(5-((((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.1600

3-氟-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0780
5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物	0.0003
3-氟-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0058
5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物	0.0006
2-氟-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0220
3-(2-氨基乙基)-5-(5-(((1aS,6bS)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0750
3-氯-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.127
5-(5-(((6-氟色烷-5-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物	0.0020
7-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0028
5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-6-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0009
7-氯-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0260
7-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2,3-二甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0140
1-氟-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物	0.0750
4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物	0.0036

啉-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	
6-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0079
3-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0073
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-异丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-5-胺	0.0007
甲基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啉-5-羧酸酯	0.0035
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)乙酰胺	0.0030
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)乙烷-1-醇	0.0016
甲基 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)乙酸酯	0.0038
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)乙酸	0.0040
(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啉-5-基)甲醇	0.0052
N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-5-胺	0.0024
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺	0.0016
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)乙基乙酸酯	0.0010
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-5-胺	0.0013
N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-5-胺	0.0012
N-((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]噻啉-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基)甲基)乙酰胺	0.0024

(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇	0.0014
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0017
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0013
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N,5-三甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺	0.0023
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N,5-三甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	0.0014
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲酰胺	0.0007
6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0089
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1-吗啉代乙烷-1-酮	0.0143
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0106
(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮	0.0024
8-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0330
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	0.0035
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0052
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0069
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰腈	0.0070
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]	0.0032

吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	
8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0023
6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	0.0047
6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	0.0134
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0011
8-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0047
8-(5-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0010
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0041
8-(2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0013
1-((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲氧基)-2-甲基丙烷-2-醇	0.0064
8-(5-((二甲氨基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0006
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0011
1-(((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲基)氨基)-2-甲基丙烷-2-醇	0.0022
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(吗啉代甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0011
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1H-吡唑-7-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0016
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基四唑并[1,5-a]吡啶-8-	0.0024

基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0039
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(吡咯烷-1-基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0027
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(4-吗啉代哌啶-1-基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0011
8-(5-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0017
5-(二甲氨基)-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0009
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0013
8-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0007
N1-((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺	0.0112
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(2-甲基吗啉代))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0008
5-((二甲氨基)甲基)-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0007
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0036
8-(5-((1H-咪唑-1-基)甲基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0006
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0002
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0045
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[4,3-c]	0.0004

嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙烷-2-醇	
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0042
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0012
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲腈	0.0048
8-(2-(二甲氨基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0018
8-(2-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0084
8-(5-(二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0055
8-(5-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0018
8-(5-(二甲氨基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0028
8-(5-(二甲氨基)-2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0006
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈	0.0143
8-(5-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0078
(6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)二甲基膦氧化	0.0023
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-3-(甲磺酰)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0880
8-(3,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-(5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0008

实施例 154: 细胞增殖分析

采用标准细胞培养条件，人类 B 细胞非霍奇金淋巴瘤细胞 KARPAS-422 S 培养在培养瓶中。培养基为含 15%胎牛血清 (FBS, Invitrogen, 产品号 10099-141), 1%青霉素/链霉素溶液(P/S) RPMI-1640 (Invitrogen, 产品号 11875), 培养瓶置于温度 37℃, 相对湿度 95%, 5% CO₂ 的无菌培养箱中培养。为了检测 PRC2 抑制剂对细胞增殖的影响, 取指数生长期的细胞, 以 1×10^4 细胞/孔的密度接种到 96 孔板(Corning, 产品号 3904) 中, 每孔加入 100 μ L 培养基。随后, 将本文公开内容的、不同浓度的化合物加入到已接种细胞的孔中 (每个化合物设置 9 个浓度梯度, 最高检测浓度为 10 μ M, 3-倍梯度稀释), 每个处理浓度设置 2 个平行重复, DMSO 终浓度为 0.5%。之后每隔 3~4 天用 Vi-CELL(Beckman Coulter)测定存活细胞数。每次计过数的细胞以同等密度 (1×10^4 个细胞/孔) 接种到新的 96-孔板中, 补充新鲜培养基至 100 μ L, 同时加入不同浓度的化合物。培养至第 13 天, 每孔加入 100 μ L 的 CellTiter -Glo (CellTiter-GloCellTiter-GloCellTiter-GloCTG) (Promega, 产品号 G7573), 室温避光放置 10~20 分钟, 利用 Molecular Devices, SpectraMax i3X 读取发光信号。采用 GraphPad prism5 将数据拟合为剂量响应曲线, 从而得到测试化合物的 IC₅₀ 值。

下表 5 显示了本发明部分化合物的 IC₅₀ 值。

表 5

化合物命名	IC ₅₀ (μ M), Karpas-422, 13 天
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0165
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0941
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0183
8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0431
8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0077
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0154

8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0014
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0015
8-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0019
N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0006
8-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0048
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0017
8-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0420
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0020
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[11,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0095
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0097
乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.0040
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0013
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0024
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(2-甲基苯并[d]噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0042
8-(苯并[d]噁唑-7-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0136
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-	0.0037

8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0014
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0116
8-(3,5-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0019
1-(8-(5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-酮	0.0016
8-(3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0036
8-(3-乙基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0009
8-(5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0035
8-(3-乙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0022
1-(6-氟-8-(5-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-酮	0.0011
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0040
8-(3,6-二氟咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0075
5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0007
5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0007
5-(5-(((1aS,6bS)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0038
4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0130

4-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0115
5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0125
5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0243
2-氟-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0790
3-氟-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0970
5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物	0.0004
3-氟-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0055
5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物	0.0008
2-氟-5-(5-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-3-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0320
3-(2-氨基乙基)-5-(5-(((1aS,6bS)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0330
5-(5-(((6-氟色烷-5-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[c]噻吩 2,2-二氧化物	0.0016
7-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0005
5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-6-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0005
7-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2,3-二甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0087
4-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0042

6-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0088
3-氟-5-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-2-甲基苯并[b]噻吩 1,1-二氧化物	0.0049
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(3-异丙基-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0010
甲基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-羧酸酯	0.0051
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰胺	0.0032
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙烷-1-醇	0.0024
甲基 2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸酯	0.0010
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酸	0.0047
(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)甲醇	0.0086
N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0044
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N,N-二甲基乙酰胺	0.0061
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙基乙酸酯	0.0017
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0013
N-(((1aR,6bR)-5-氟-1a,6b-二氢-1H-环丙烯并[b]苯并呋喃-6-基)甲基)-8-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0009
N-((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)乙酰胺	0.0032
(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-	0.0033

8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲醇	
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0018
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0016
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N,5-三甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺	0.0028
乙基 8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸酯	0.0047
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N,5-三甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	0.0012
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲酰胺	0.0013
6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0083
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1-吗啉代乙烷-1-酮	0.0057
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0070
(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)(吗啉代)甲酮	0.0011
8-(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0180
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	0.0022
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0030
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0360
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙酰腈	0.0014

N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0011
8-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0140
6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-N,N-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	0.0024
6-氟-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	0.0046
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-吗啉代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0007
8-(苯并[d]噻唑-4-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0036
8-(5-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0014
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0007
8-(2,5-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0013
1-((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲氧基)-2-甲基丙烷-2-醇	0.0012
8-(5-((二甲氨基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0005
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0007
1-(((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲基)氨基)-2-甲基丙烷-2-醇	0.0021
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(吗啉代甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0011
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(1H-吡唑-7-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0023
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基四唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-	0.0025

[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0062
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0032
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(4-吗啉代哌啶-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0008
8-(5-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0018
5-(二甲氨基)-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0009
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-5-吗啉代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0013
8-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0012
N1-((8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)甲基)-N1,N2,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺	0.0035
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-(2-甲基吗啉代)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0005
5-((二甲氨基)甲基)-8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0005
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-氟-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0047
8-(5-((1H-咪唑-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0009
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0002
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0025
2-(8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧	0.0002

啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)丙烷-2-醇	
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)-6-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	0.0045
N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-8-(6-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0017
8-(5-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-8-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-5-甲腈	0.0036
8-(2-(二甲氨基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0244
8-(2-(二甲氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶-5-胺	0.0054

本发明公开的化合物可用于治疗与 EED 蛋白和/或 PRC2 蛋白复合物作用机理相关的癌症，包括但不限于扩散大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、非霍奇金森淋巴瘤等等淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、间皮瘤、胃癌、恶性横纹肌样瘤、肝癌、前列腺癌、乳腺癌、脑瘤包括神经母细胞瘤、胶质瘤、胶质母细胞瘤和星形细胞瘤、宫颈癌、结肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、食管癌、头颈癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、肾癌、直肠癌、甲状腺癌、甲状旁腺肿瘤、子宫肿瘤和软组织肉瘤等等。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。