



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I675834 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：107102422

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07D413/04 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/09/30 美國

61/541,865

(71)申請人：美商維泰克斯製藥公司(美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)

美國

(72)發明人：皮拉德 法蘭寇斯 PIERARD, FRANCOISE (BE)；史都利 約翰 R STUDLEY, JOHN R. (GB)；查瑞爾 尚 達曼 CHARRIER, JEAN-DAMIEN (FR)；李勒 班哲明 LITTLER, BENJAMIN (GB)；休斯 羅伯 HUGHES, ROBERT (GB)；西索 大衛 SIESEL, DAVID (US)；安傑 保羅 ANGELL, PAUL (US)；烏比納 亞曼多 URBINA, ARMANDO (US)；施誼 SHI, YI (US)；杜倫 史蒂芬 DURRANT, STEVEN (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 1551869A

審查人員：魏鳳凰

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：5 共 138 頁

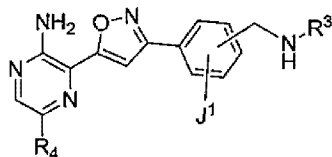
(54)名稱

有用於作為 A T R 激酶抑制劑之化合物

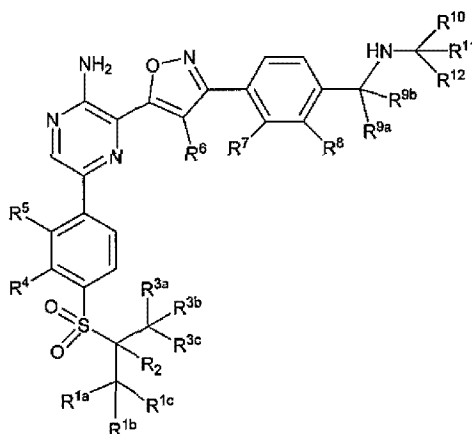
(57)摘要

本發明係關於用於製備適用作 ATR 激酶抑制劑之化合物之方法及中間物，該等化合物諸如為胺基吡嗪-異噁唑衍生物及相關分子。本發明亦關於適用作 ATR 蛋白激酶抑制劑之化合物。本發明係關於包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物；使用本發明化合物治療各種疾病、病症及病況之方法；製備本發明化合物之方法；用於製備本發明化合物之中間物；及本發明化合物之固體形式。

本發明化合物具有式 I 或式 II：



I

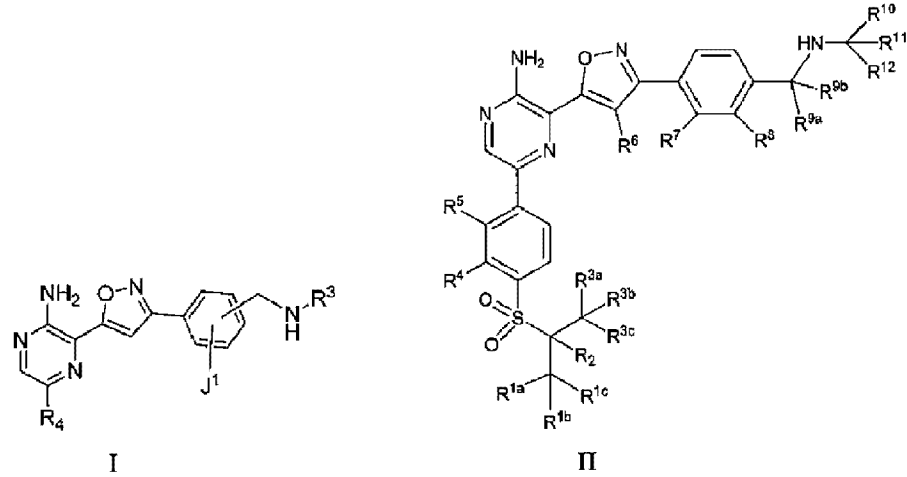


II

其中各變數如本文中所定義。

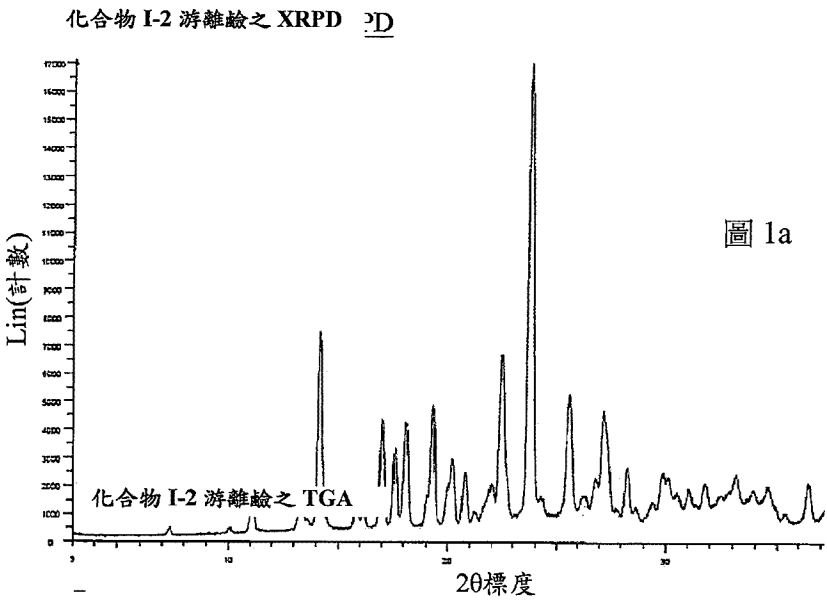
The present invention relates to processes and intermediates for preparing compounds useful as inhibitors of ATR kinase, such as sminopyrazine-isoxazole derivatives and related molecules. The present invention also relates to compounds useful as inhibitors of ATR protein kinase. The invention relates to pharmaceutically acceptable compositions comprising the compounds of this invention; methods of treating of various diseases, disorders, and conditions using the compounds of this invention; processes for preparing the compounds of this invention; intermediates for the preparation of the compounds of this invention; and solid forms of the compounds of this invention.

The compounds of this invention have formula **I** or **II**:

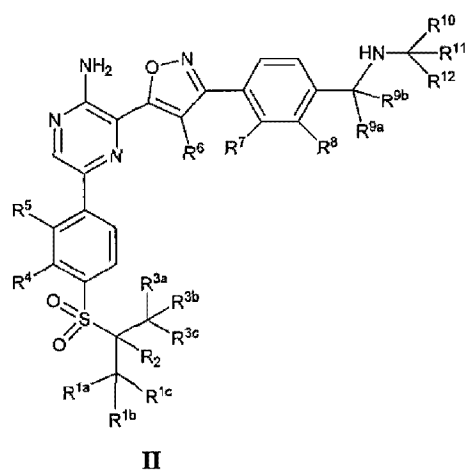
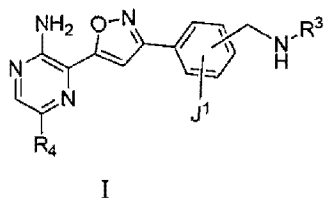


wherein the variables are as defined herein.

指定代表圖：



特徵化學式：



化合物I-2

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

有用於作為ATR激酶抑制劑之化合物

COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF ATR KINASE

【先前技術】

ATR(「ATM及Rad3相關」)激酶為一種與對DNA損傷之細胞反應有關之蛋白激酶。ATR激酶與ATM(「共濟失調毛細管擴張突變」)激酶及多種其他蛋白一起作用以調節細胞對DNA損傷之反應，該反應通常稱為DNA損傷反應(「DDR」)。DDR藉由活化細胞週期檢查點來刺激DNA修復，促進存活且阻止細胞週期進程，該等檢查點為修復提供時間。在無DDR之情況下，細胞對DNA損傷敏感得多且容易死於由內源性細胞過程(諸如DNA複製)或通常用於癌症療法中之外源性DNA損傷劑誘導之DNA病變。

健康細胞會依賴大量用於DNA修復之不同蛋白，包括DDR激酶ATR。在一些情況下，此等蛋白可藉由活化功能上冗餘的DNA修復過程而補償彼此。相反，多種癌細胞在其一些DNA修復過程(諸如ATM信號傳導)中具有缺陷，且因此對其剩餘完整DNA修復蛋白(包括ATR)顯示出更大依賴性。

另外，多種癌細胞表現活性致癌基因或缺乏關鍵腫瘤抑制因子，且此會使此等癌細胞易於使DNA複製階段失調，此又造成DNA損傷。ATR已作為回應於受中斷的DNA複製之DDR之一個關鍵組分而有牽連。因此，此等癌細胞就存活而言比健康細胞更依賴於ATR活性。因此，ATR抑制劑可適用於癌症治療，其單獨抑或與DNA損傷劑組合使用，此係因為其能阻斷DNA修復機制，而該機制在多種癌細胞

中就細胞存活而言比在健康正常細胞中更重要。

實際上，已展示ATR功能之中斷(例如因基因缺失所致)在不存在及存在DNA損傷劑下均促進癌症細胞死亡。此表明，ATR抑制劑呈單一藥劑形式及呈對放射線療法或遺傳毒性化學療法之有效增感劑形式均有效。

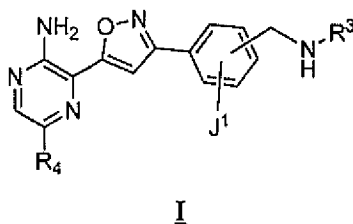
出於所有此等原因，需要開發用於治療癌症之有效且有選擇性的ATR抑制劑，其呈單一藥劑形式抑或呈與放射線療法或遺傳毒性化學療法之組合療法形式。此外，將會需要具有ATR抑制劑之一種合成途徑，其可進行大規模合成且可改良當前已知的方法。

ATR肽可使用文獻中已知之多種方法來表現及分離(參見例如 Ünsal-Kaçmaz等人，*PNAS* 99: 10, 第6673-6678頁，5月14日，2002；亦參見Kumagai等人*Cell* 124, 第943-955頁，3月10日，2006；Unsal-Kacmaz等人*Molecular and Cellular Biology*. 2月2004, 第1292-1300頁；及Hall-Jackson等人*Oncogene* 1999, 18, 6707-6713)。

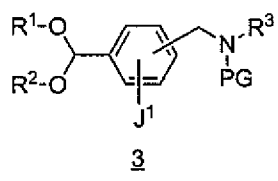
【發明內容】

本發明係關於用於製備適用作ATR激酶抑制劑之化合物之方法及中間物，該等化合物諸如為胺基吡嗪-異噁唑衍生物及相關分子。胺基吡嗪-異噁唑衍生物適用作ATR抑制劑且亦適用於製備ATR抑制劑。本發明亦關於ATR抑制劑以及氘化之ATR抑制劑之固體形式。

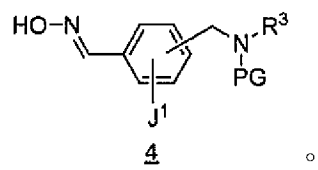
本發明之一個態樣提供一種製備式I化合物之方法：



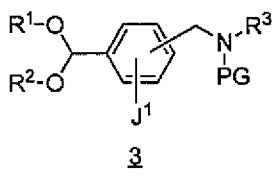
該方法包含在適合脗形成條件下，
自式**3**化合物：



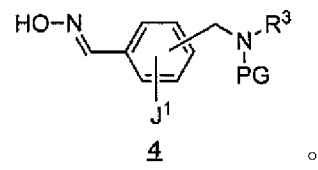
製備式**4**化合物：



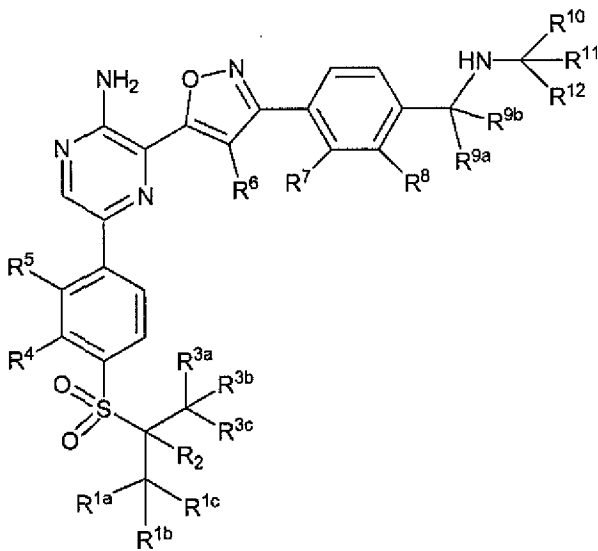
另一態樣包含在適合脗形成條件下，
自式**3**化合物：



製備式**4**化合物：



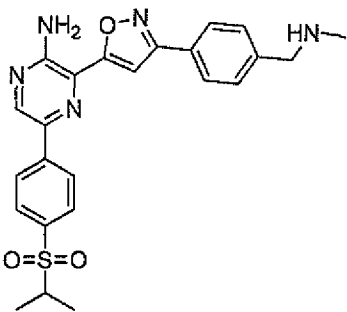
本發明之另一態樣包含一種式II化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 獨立地為氫或氬，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 中之至少一者為氬。

本發明之又另一個態樣提供式**I-2**化合物之固體形式：



I-2

本發明之其他態樣陳述於本文中。

本發明具有優於先前已知的方法之若干優勢。第一，本發明方法與先前揭示之方法相比具有更少的總合成步驟數目。第二，本發明方法較之先前揭示之方法改良了產率。第三，本發明方法對其中 R^3 為廣泛範圍之基團(諸如烷基)或較大受阻部分(諸如環)之化合物有效。第四，本發明方法包含更穩定且具有更長存放期之中間物。在某些實施例中，本發明方法中肟基之非酸性形成允許在合成過程期間保留酸

敏感性保護基，諸如Boc或CBz。在其他實施例中，該方法由於消除作為純化步驟之層析而更容易按比例擴大至更大量。

【圖式簡單說明】

圖1a：化合物I-2游離鹼之XRPD

圖2a：化合物I-2游離鹼之TGA

圖3a：化合物I-2游離鹼之DSC

圖4a：化合物I-2游離形式單晶結構之不對稱單元之ORTEP圖

圖1b：化合物I-2•HCl之XRPD

圖2b：化合物I-2•HCl之TGA

圖3b：化合物I-2•HCl之DSC

圖4b：化合物I-2•HCl無水結構之不對稱單元之ORTEP圖

圖1c：化合物I-2•2HCl之XRPD

圖2c：化合物I-2•2HCl之TGA

圖3c：化合物I-2•2HCl之DSC

圖1d：化合物I-2•HCl單水合物之XRPD

圖2d：化合物I-2•HCl單水合物之TGA

圖3d：化合物I-2•HCl單水合物之DSC

圖1e：化合物I-2•HCl•2H₂O之XRPD

圖2e：化合物I-2•HCl•2H₂O之TGA

圖3e：化合物I-2•HCl•2H₂O之DSC

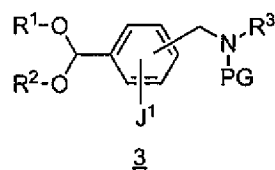
圖5a：化合物I-1游離鹼之固態¹³CNMR

圖5b：化合物I-1•HCl之固態¹³CNMR

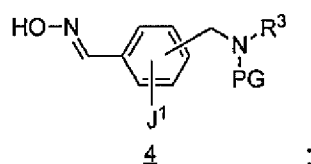
圖5c：化合物I-2•2HCl之固態¹³CNMR

【實施方式】

本發明之一個態樣提供一種在適合形成條件下，自式3化合物：



製造用於製備式**4**化合物之化合物的方法：



其中

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 C_{1-6} 烷基；

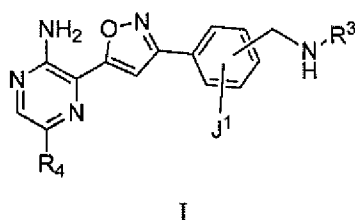
或 R^1 及 R^2 與其連接之氧原子一起形成具有兩個氧原子之視情況經取代之 5 或 6 員飽和雜環；

R^3 為氫、 C_{1-6} 烷基或具有 1-2 個選自由氧、氮及硫組成之群之雜原子的 3-6 員飽和或部分不飽和雜環基；其中該雜環基視情況經 1 個鹵基或 C_{1-3} 烷基取代；

J^1 為鹵基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

PG 為胺基甲酸酯保護基。

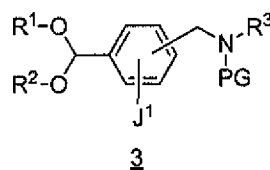
另一態樣提供一種製備式**I**化合物之方法：



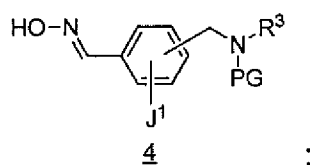
該方法包含以下步驟：

在適合脰形成條件下，

自式**3**化合物：



製備式**4**化合物：



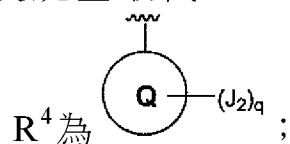
其中

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 C_{1-6} 烷基；

或 R^1 及 R^2 與其連接之氧原子一起形成具有兩個氧原子之視情況經取代之5或6員飽和雜環；

R^3 為氫、 C_{1-6} 烷基或具有1-2個選自由氧、氮及硫組成之群之雜原子的3-6員飽和或部分不飽和雜環基；其中該雜環基視情況經1個鹵基或 C_{1-3} 烷基取代；



Q 為苯基、吡啶基或N-烷基化吡啶；

J^1 為H、鹵基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

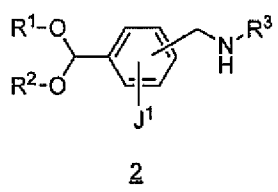
J^2 為鹵基；CN；苯基；噁唑基；或 C_{1-6} 脂族基，其中至多2個亞甲基單元視情況經O、 NR'' 、 $C(O)$ 、S、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ 置換；該 C_{1-6} 脂族基視情況經1-3個氟基或CN取代；

q 為0、1或2；

PG 為胺基甲酸酯保護基。

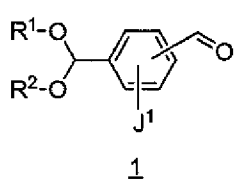
另一實施例進一步包含以下步驟：在適合保護條件下，保護式**2**

化合物：

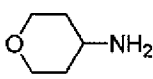


以形成式**3**化合物。

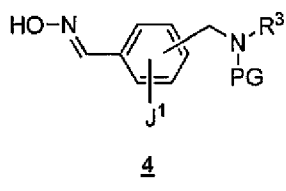
另一實施例進一步包含以下步驟：使式**1**化合物：



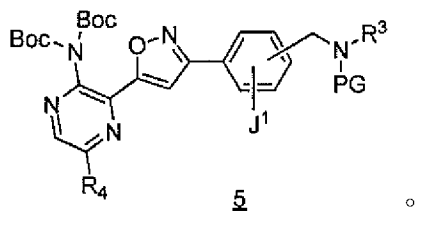
與適合胺在適合還原胺化條件下反應以形成式**2**化合物。

在一些實施例中，適合胺為NHCH₃。在其他實施例中，適合胺為。

另一實施例進一步包含以下步驟：使式**4**化合物：



在適合異噁唑形成條件下反應以形成式**5**化合物

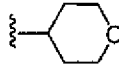


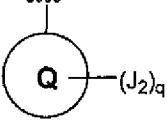
另一實施例進一步包含以下步驟：使式**5**化合物相繼在適合偶合條件及適合去保護條件下反應以形成式**I**化合物。

在一些實施例中，PG為Boc或Cbz。在一些實施例中，PG為

Boc。

在其他實施例中， R^1 為乙基且 R^2 為乙基。

在其他實施例中， R^3 為 CH_3 或。

在一些實施例中， R^4 為；其中Q為苯基。在一些實施例中，Q在對位經 J^2 取代，其中q為1。

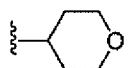
在一些實施例中， J^1 為H或鹵基。在一些實施例中， J^1 為H。在其他實施例中， J^1 為鹵基。

在其他實施例中， J^2 為 C_{1-6} 脂族基，其中至多1個亞甲基單元視情況經 $S(O)_2$ 置換。在一些實施例中， J^2 為 $-S(O)_2-(C_{1-5}$ 烷基)。在一些實施例中，q為1。

根據另一實施例，

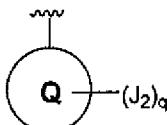
R^1 為乙基；

R^2 為乙基；

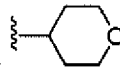
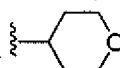
R^3 為 CH_3 或；

PG為Boc或Cbz；

J^1 為H；

R^4 為，其中Q為苯基； J^2 為 $-S(O)_2-CH(CH_3)_2$ ；

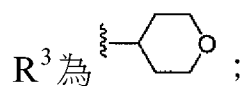
q為1。

在一些實施例中， R^3 為 CH_3 。在一些實施例中， R^3 為。在其他實施例中， R^3 為 CH_3 或。

根據另一實施例，

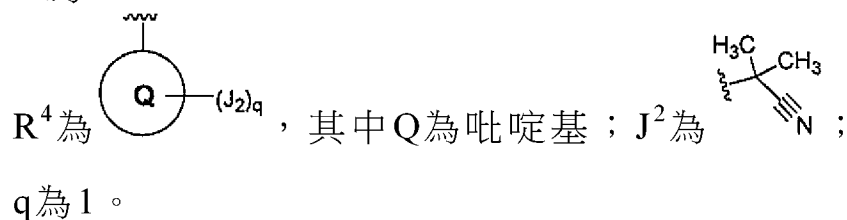
R^1 為乙基；

R^2 為乙基；



PG 為 Boc ;

J^1 為 H ;



反應條件

在一些實施例中，適合肟形成條件由單一步驟序列抑或兩步驟序列組成。

在一些實施例中，兩步驟序列由以下組成：首先將式3化合物中之縮酮基在適合去保護條件下脫去保護基而形成醛基，且隨後在適合肟形成條件下形成式4之肟。在一些實施例中，適合去保護條件包含添加催化量之對甲苯磺酸(pTSA)、丙酮及水；且適合肟形成條件包含將羥胺、催化量之酸、脫水劑及醇溶劑混合在一起。在其他實施例中，酸為pTSA或HCl，脫水劑為分子篩或二甲氧基丙酮，且醇溶劑為甲醇或乙醇。

在其他實施例中，單一步驟序列包含添加NH₂OH.HCl及THF與水之混合物。在其他實施例中，該序列包含添加NH₂OH.HCl及2-甲基四氫呋喃與水視情況用Na₂SO₄緩衝之混合物。在一些實施例中，將1當量式3化合物與1.1當量NH₂OH.HCl組合於THF與水之10:1 v/v混合物中。在一些實施例中，將1當量式3化合物與1.1當量NH₂OH.HCl組合於2-甲基四氫呋喃與水視情況用Na₂SO₄緩衝之10:1 v/v混合物中。

在其他實施例中，保護條件選自由以下組成之群：

- $R\text{-OCOC}l$ 、適合三級胺鹼及適合溶劑；其中 R 為視情況經苯基取代之 C_{1-6} 烷基；
- $R(\text{CO}_2)\text{OR}'$ 、適合溶劑及視情況選用之催化量之鹼，其中 R 及 R' 各自獨立地為視情況經苯基取代之 C_{1-6} 烷基；
- $[\text{RO}(\text{C}=\text{O})]_2\text{O}$ 、適合鹼及適合溶劑。

在一些實施例中，適合鹼為 Et_3N 、二異丙胺及吡啶；且適合溶劑係選自氯化溶劑、醚或芳族烴。在其他實施例中，適合鹼為 Et_3N ，適合溶劑為氯化溶劑，選自 DCM 。在其他實施例中，保護條件包含添加1.20當量 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 及1.02當量 Et_3N 於 DCM 中。

根據另一實施例，適合偶合條件包含添加適合金屬及適合鹼於適合溶劑中。在其他實施例中，適合金屬為 $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu})_3]_2$ ；適合溶劑為乙腈與水之混合物；且適合鹼為碳酸鈉。在其他實施例中，適合偶合條件包含在 $60\text{-}70^\circ\text{C}$ 下添加0.1當量 $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu})_3]_2$ 、1當量酮酸或酯及2當量碳酸鈉於2:1 v/v比之乙腈/水中。

根據另一實施例，適合去保護條件包含將式5化合物與適合酸組合於適合溶劑中。在一些實施例中，適合酸係選自對甲苯磺酸(pTSA)、 HCl 、 TBAF 、 H_3PO_4 或 TFA ，且適合溶劑係選自丙酮、甲醇、乙醇、 CH_2Cl_2 、 EtOAc 、 THF 、 2-MeTHF 、二噁烷、甲苯或乙醚。

根據另一實施例，適合異噁唑形成條件由兩個步驟組成，第一步驟包含使式4化合物在適合氯化肟形成條件下反應以形成氯化肟中間物；第二步驟包含使氯化肟中間物與乙炔在適合環加成條件下反應以形成式5化合物。

根據另一實施例，適合氯化肟形成條件係選自：

- N -氯丁二醯亞胺及適合溶劑，或
- 過氧單硫酸鉀、 HCl 及二噁烷。

在一些實施例中，適合溶劑係選自非質子性溶劑、芳族烴或乙酸烷基酯。根據另一實施例，適合氯化肟形成條件為在40-50℃下1.05當量N-氯丁二醯亞胺於乙酸異丙酯中。

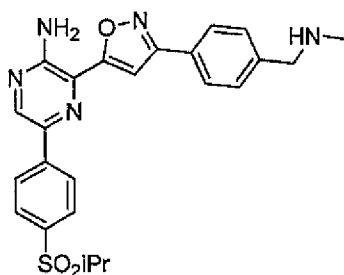
根據另一實施例，適合環加成條件由適合鹼及適合溶劑組成。在一些實施例中，適合鹼係選自吡啶、DIEA、TEA、t-BuONa及K₂CO₃，且適合溶劑係選自乙腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、MTBE、EtOAc、i-PrOAc、DCM、甲苯、DMF及甲醇。在其他實施例中，適合鹼係選自Et₃N，且適合溶劑係選自DCM。

根據另一實施例，第二步驟包含在室溫下使1當量乙炔與1.2當量氯化肟中間物及1.3當量Et₃N於DCM中反應。

根據另一實施例，適合異噁唑形成條件包含將式4化合物與氧化劑組合於適合溶劑中。在一些實施例中，該氧化劑為[雙(三氟乙醯氧基)碘基]苯，且該溶劑為甲醇、水與二噁烷之1:1:1混合物。

合成化合物I-2及I-3

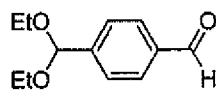
一個實施例提供一種製備式I-2化合物之方法：



I-2

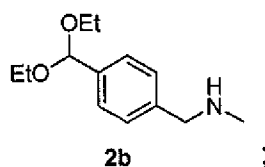
該方法包含一或多個以下步驟：

a)使式1b化合物：

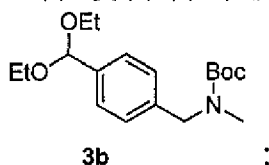


1b

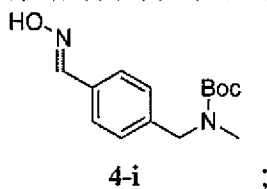
與甲胺在適合還原胺化條件下反應以形成式2b化合物：



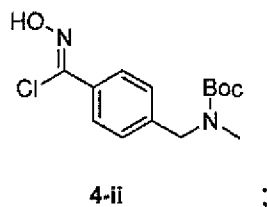
b)使式2b化合物在適合Boc保護條件下反應以形成式3b化合物：



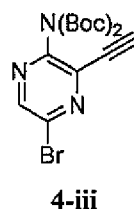
c)使式3b化合物在適合肟形成條件下反應以形成式4-i化合物：



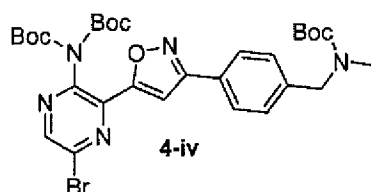
d)使式4-i化合物在適合氯化肟形成條件下反應以形成式4-ii化合物：



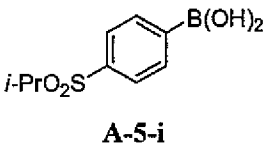
e)使式4-ii化合物與式4-iii化合物：



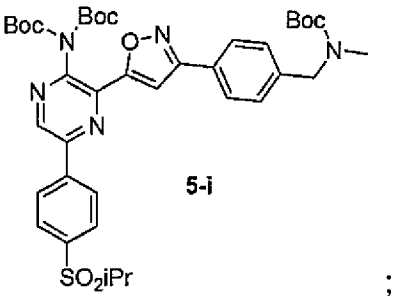
在適合環加成條件下反應以形成式4-iv化合物：



f)使式4-iv化合物與式A-5-i化合物：

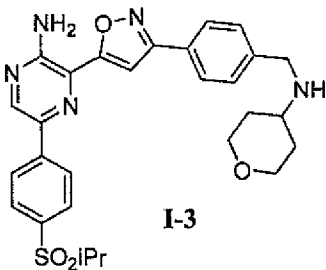


在適合偶合條件下反應以形成式5-i化合物：



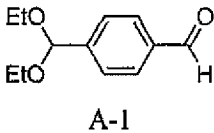
g)將式5-i化合物在適合Boc去保護條件下脫去保護基、視情況隨後在鹼性水溶液條件下處理以形成式I-2化合物。

另一實施例提供一種製備式I-3化合物之方法：

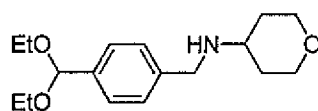


該方法包含一或多個以下步驟：

a) 使式A-1化合物：

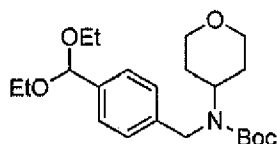


與四氫-2H-哌喃-4-胺在適合還原胺化條件下反應以形成式A-2化合物：



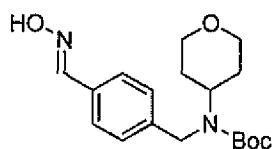
A-2 ;

b)使式 A-2 化合物在適合 Boc 保護條件下反應以形成式 A-3 化合物：



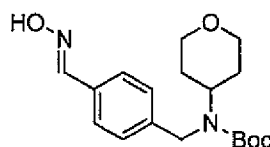
A-3 ;

b) 使式 A-3 化合物在適合肟形成條件下反應以形成式 A-4 化合物：



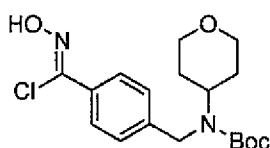
A-4 ;

d)使式 A-4 化合物：



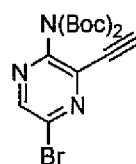
A-4

在適合氯化肟形成條件下反應以形成式 A-4-i 化合物：



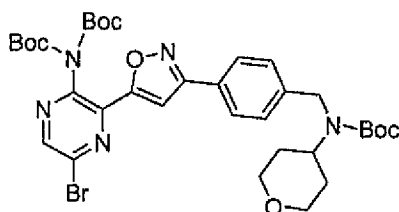
A-4-i ;

e)使式 A-4-i 化合物與式 A-4-ii 化合物：



A-4-ii

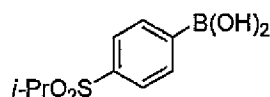
在適合環加成條件下反應以形成式A-5化合物：



A-5

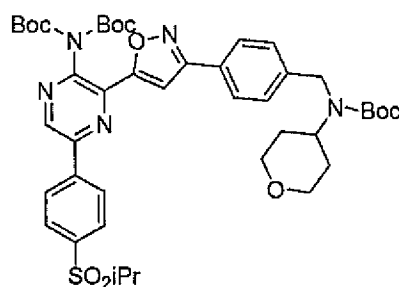
；

f)使式A-5化合物與式A-5-i化合物：



A-5-i

在適合偶合條件下反應以形成式A-6化合物：



A-6

；

g)將式A-6化合物在適合Boc去保護條件下脫去保護基，視情況隨後在鹼性水溶液條件下處理以形成式I-3化合物。

適合偶合條件包含將適合鈀催化劑與適合鹼組合於適合溶劑中。適合鈀催化劑包括(但不限於) $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu})_3]_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 及 $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ 。適合溶劑包括(但不限於)甲苯、MeCN、水、EtOH、IPA、2-Me-THF或IPAc。適合鹼包括(但不限於) K_2CO_3 、 Na_2CO_3 或 K_3PO_4 。

適合肟形成條件由單一步驟序列抑或兩步驟序列組成。兩步驟序列由以下組成：首先將式A-3化合物中之縮酮基在適合去保護條件下脫去保護基而形成醛基，且隨後在適合肟形成條件下形成式A-4之肟。

單一步驟序列包含，例如包含將羥胺、酸、有機溶劑及水混合在一起。在一些實施例中，將 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 添加至THF與水之混合物中。在一些實施例中，將1當量式3-A化合物與1.1當量 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 組合於THF/水之10:1 v/v混合物中。

適合去保護條件包含添加酸、丙酮及水。適合酸包括pTSA或HCl，適合有機溶劑包括氯化溶劑(例如二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、 CH_2Cl_2 及氯仿)；醚(例如THF、2-MeTHF及二噁烷)；芳族烴(例如甲苯及二甲苯)；或其他非質子性溶劑。

適合環加成條件包含適合鹼(例如吡啶、DIEA、TEA、t-BuONa或 K_2CO_3)及適合溶劑(例如乙腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、MTBE、EtOAc、i-PrOAc、DCM、甲苯、DMF及甲醇)。

適合氯化肟形成條件包含在NCS存在下在選自以下之適合溶劑中添加HCl之二噁烷溶液至肟之溶液中：非質子性溶劑(DCM、DCE、THF及二噁烷)、芳族烴(例如甲苯、二甲苯)及乙酸烷基酯(例如乙酸異丙酯、乙酸乙酯)。

適合Boc去保護條件包含添加適合Boc去保護劑(例如TMS-Cl、HCl、TBAF、 H_3PO_4 或TFA)及適合溶劑(例如丙酮、甲苯、甲醇、乙醇、1-丙醇、異丙醇、 CH_2Cl_2 、EtOAc、乙酸異丙酯、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二噁烷及乙醚)。在一些實施例中，適合Boc去保護條件包含添加選自HCl、TFA之適合Boc去保護劑；及選自丙酮、甲苯、乙酸異丙酯、四氫呋喃或2-甲基四氫呋喃之適合溶劑。

適合Boc保護條件包括 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、適合鹼及適合溶劑。適合鹼包括

適合還原胺化條件包含在選自以下之溶劑及視情況選用之選自 Et_3N 或二異丙基乙胺之鹼存在下添加選自 NaBH_4 、 NaBH_3CN 或 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 之還原劑：二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)；選自甲醇、乙醇、1-丙醇、異丙醇之醇溶劑；或選自二噁烷、四氫呋喃或2-甲基四氫呋喃之非質子性溶劑。在一些實施例中，適合還原胺化條件包含在 Et_3N 存在下在 MeOH 中添加1.2當量 NaBH_4 錠(caplet)。

II

其中各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 獨立地為氫或氬，且

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 中之至少一者為氘。

在一些實施例中， R^{9a} 及 R^{9b} 相同。在其他實施例中， R^{9a} 及 R^{9b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{9a} 及 R^{9b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{14a} 及 R^{14b} 為氫。

在一個實施例中， R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 相同。在另一實施例中， R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 為氘或氫。在一些實施例中， R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 為氫。

在其他實施例中， R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 相同。在一個實施例中， R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氫。

在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 相同。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為氘，且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為氘，且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘。

在另一實施例中， R^6 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘或氫。在另一實施例中， R^6 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氫。

在其他實施例中， R^2 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘或氫。在另一實施例中， R^2 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氫。

在另一實施例中， R^7 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘或氫。在其他實施例中， R^7 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 為氫。

在另一實施例中， R^8 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘或氫。在另一實施例中， R^8 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 為氫。

在一些實施例中， R^{10a} 、 R^{10b} 或 R^{10c} 中之至少一者相同。在另一實施例中， R^{10a} 、 R^{10b} 或 R^{10c} 中之至少一者為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{10a} 、 R^{10b} 或 R^{10c} 中之至少一者為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氫。

在一些實施例中， R^{10a} 、 R^{10b} 或 R^{10c} 中之至少兩者相同。在另一實施例中， R^{10a} 、 R^{10b} 或 R^{10c} 中之至少兩者為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{10a} 、 R^{10b} 或 R^{10c} 中之至少兩者為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氫。

在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 相同。在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為氘，且 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 為氘，且 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、

R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氫。

在另一實施例中， R^4 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘或氫。在其他實施例中， R^4 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氫。

在另一實施例中， R^5 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘或氫。在另一實施例中， R^5 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氫。

在另一實施例中， R^{9a} 或 R^{9b} 中之至少一者相同。在其他實施例中， R^{9a} 或 R^{9b} 中之至少一者為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘或氫。在一些實施例中， R^{9a} 及 R^{9b} 中之至少一者為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 為氫。

在一個實施例中， R^6 、 R^{9a} 及 R^{9b} 相同。在一些實施例中， R^6 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 為氘或氫。在其他實施例中， R^6 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氫。

在一些實施例中， R^2 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 相同。在另一實施例中， R^2 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^2 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氫。

在一些實施例中， R^7 及 R^{10a} 、 R^{10b} 或 R^{10c} 中之至少兩者相同。在另一實施例中， R^7 及 R^{10a} 、 R^{10b} 或 R^{10c} 中之至少兩者為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、

R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^7 及 R^{10a} 、 R^{10b} 或 R^{10c} 中之至少兩者為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氫。

在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{10a} 、 R^{10b} 或 R^{10c} 中之至少一者相同。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{10a} 、 R^{10b} 或 R^{10c} 中之至少一者為氘，且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^{10a} 、 R^{10b} 或 R^{10c} 中之至少一者為氘，且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氫。

在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^5 相同。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^5 為氘，且 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘或氫。在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及 R^5 為氘，且 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氫。

在其他實施例中， R^4 及 R^6 相同。在另一實施例中， R^4 及 R^6 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘或氫。在另一實施例中， R^4 及 R^6 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氫。

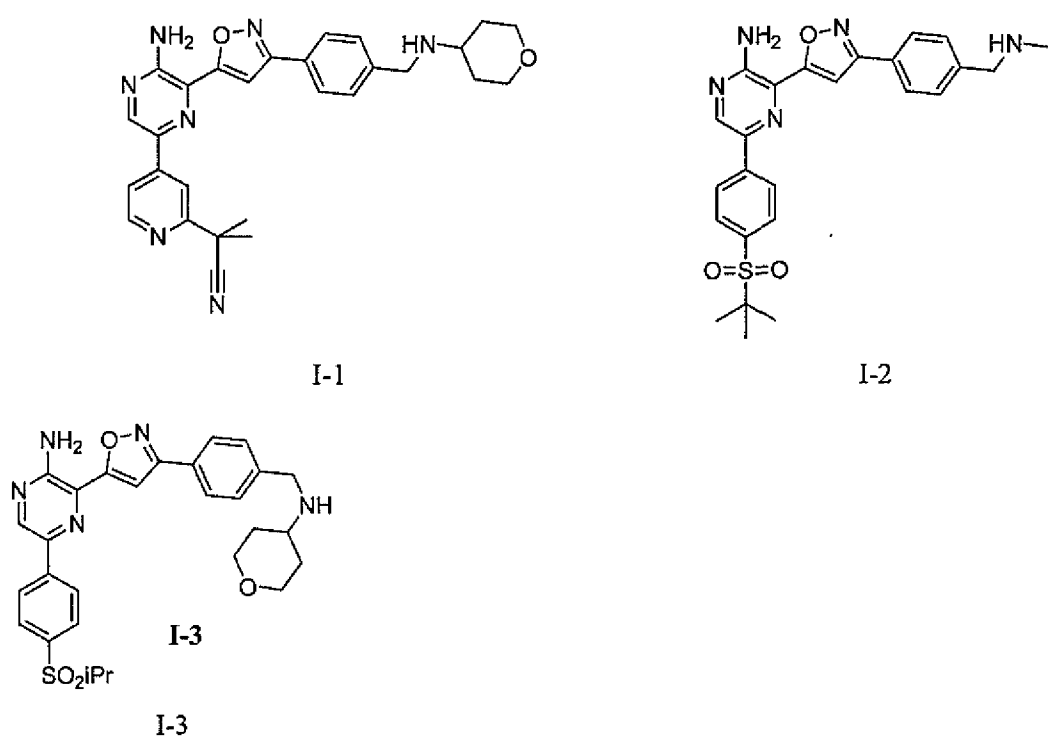
在一個實施例中， R^2 、 R^5 、 R^{9a} 及 R^{9b} 相同。在一些實施例中， R^2 、 R^5 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘或氫。在另一實施例中， R^2 、 R^5 、 R^{9a} 及 R^{9b} 為氘，且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氫。

在另一實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 相同。在一些實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、

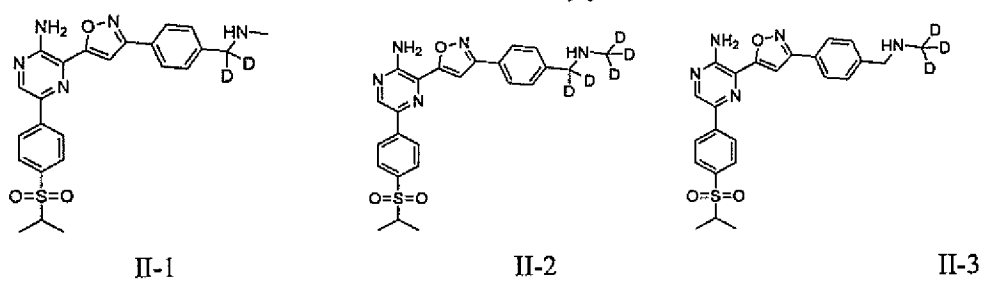
R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘，且 R^4 、 R^7 及 R^8 為氘或氫。在其他實施例中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^5 、 R^6 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 及 R^{10c} 為氘，且 R^4 、 R^7 及 R^8 為氫。

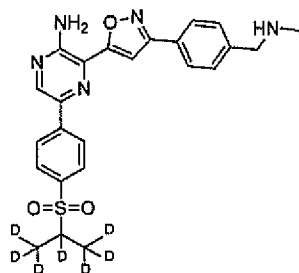
在一些實施例中，各變數如本發明化合物中所展示，該等化合物包括以下表中之化合物。

表I

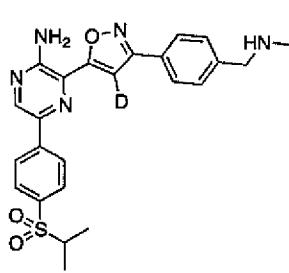


表II

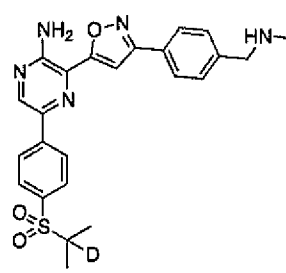




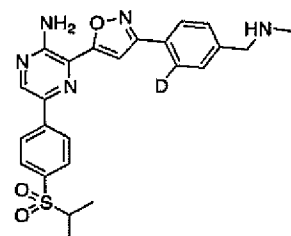
II-4



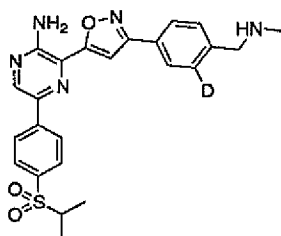
II-5



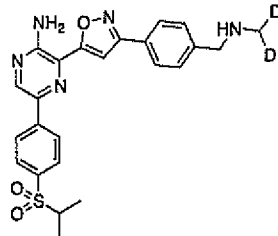
II-6



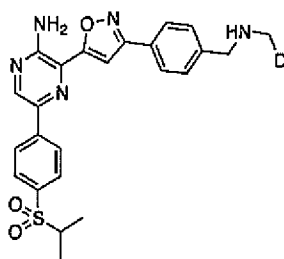
II-7



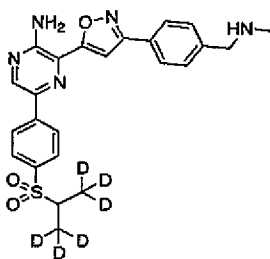
II-8



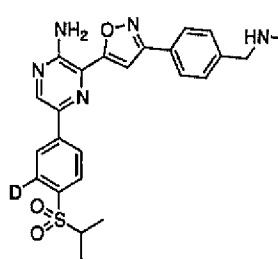
II-9



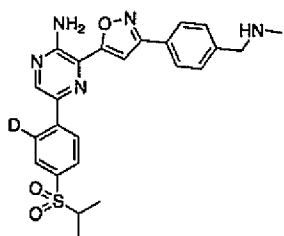
II-10



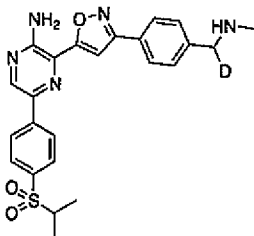
II-11



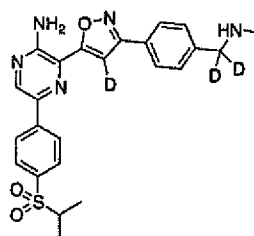
II-12



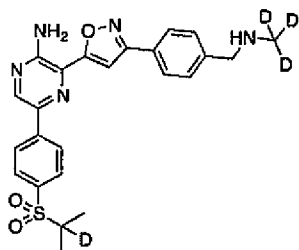
II-13



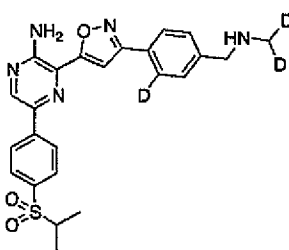
II-14



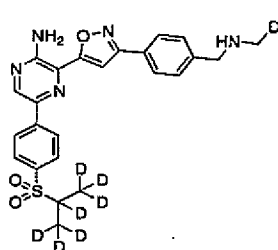
II-15



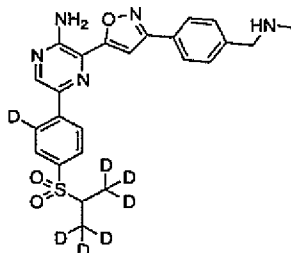
II-16



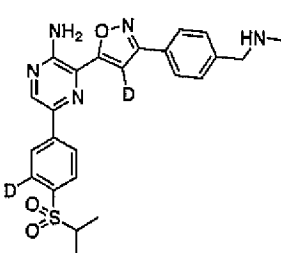
II-17



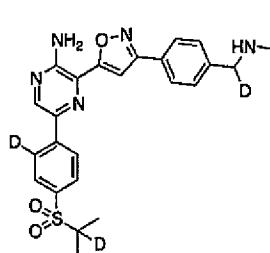
II-18



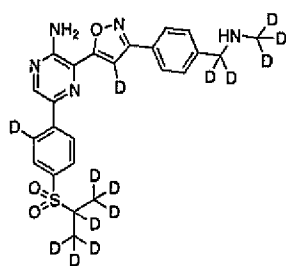
II-19



II-20



II-21



II-22

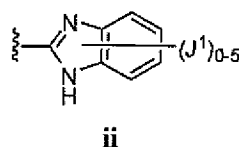
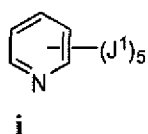
本發明化合物包括本文中概述之化合物，且用本文中所揭示之類別、亞類及種類來進一步說明。如本文中所用，除非另有指示，否則以下定義應適用。出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表 (Periodic Table of the Elements), CAS版本，Handbook of Chemistry and Physics, 第75版來標識。另外，有機化學之一般原理描述於「Organic Chemistry」，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999；及「March's Advanced Organic Chemistry」，第5版，編者：Smith, M.B.及March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001中，該等文獻之全部內容據此以引用的方式併入。

如本文所述，指定之原子數目範圍包括其中之任何整數。舉例而言，具有1-4個原子之基團可具有1、2、3或4個原子。

如本文所述，本發明化合物可視情況經一或多個取代基取代，諸如於本文中大體說明，或如用本發明之特定類別、亞類及種類來例示。應瞭解，片語「視情況經取代」與片語「經取代或未經取代」可互換地使用。一般而言，術語「經取代」無論之前是否有術語「視情況」，均係指既定結構中之氫基經指定取代基之基團置換。除非另有指示，否則視情況經取代之基團可能在該基團之各個可取代位置處具有取代基，且當任何既定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定基團之取代基取代時，取代基在每一位置處可為相同抑或不同。本發明所預想之取代基之組合較佳為可形成穩定或化學上可行的

化合物之組合。

除非另有指示，否則以自一環中心繪製之一鍵連接的一個取代基意謂該取代基可鍵結至該環中之任何位置。在以下實例*i*中，例如 J^1 可鍵結至吡啶基環上之任何位置。就雙環而言，經由兩個環繪製之一鍵表明取代基可自雙環之任何位置鍵結。在以下實例*ii*中，例如 J^1 可鍵結至5員環(例如於氮原子上)及6員環。



如本文中所用，術語「穩定」係指當出於本文中所揭示之一或多種目的而經受旨在允許製造、偵測、回收、純化及使用之條件時實質上無變化之化合物。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行的化合物為當在不存在水分或其他化學反應性條件下保持於40°C或更小之溫度下至少一週時實質上無變化的化合物。

如本文中所用，術語「脂族」或「脂族基」意謂直鏈(亦即無分支)、分支鏈或環狀、經取代或未經取代之烴鏈，其完全飽和或含有一或多個不飽和單元，其具有與分子之其餘部分之單一連接點。

除非另外說明，否則脂族基含有1-20個脂族碳原子。在一些實施例中，脂族基含有1-10個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-8個脂族碳原子。在其他實施例中，脂族基含有1-6個脂族碳原子，且在其他實施例中，脂族基含有1-4個脂族碳原子。脂族基可為直鏈或分支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基或炔基。特定實例包括(但不限於)甲基、乙基、異丙基、正丙基、第二丁基、乙烯基、正丁烯基、乙炔基及第三丁基。脂族基亦可為環狀，或具有直鏈或分支鏈與環狀基之組合。該等類型之脂族基之實例包括(但不限於)環丙基、

環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、 $-\text{CH}_2-$ 環丙基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 環己基。

術語「環脂族」(或「碳環」或「碳環基」)係指單環 C_3-C_8 烴或雙環 C_8-C_{12} 烴，其完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族，其具有與分子之其餘部分之單一連接點，其中該等雙環系統中之任何個別環均具有3-7個成員。環脂族基之實例包括(但不限於)環烷基及環烯基。特定實例包括(但不限於)環己基、環丙烯基及環丁基。

如本文中所用之術語「雜環」、「雜環基」或「雜環的」意謂非芳族單環、雙環或三環系統，其中一或多個環成員為獨立地選擇之雜原子。在一些實施例中，「雜環」、「雜環基」或「雜環」基團具有三至十四個環成員，其中一或多個環成員為獨立地選自氧、硫、氮或磷之雜原子，且系統中之各環含有3至7個環成員。

雜環之實例包括(但不限於)3-1H-苯并咪唑-2-酮、3-(1-烷基)-苯并咪唑-2-酮、2-四氫呋喃基、3-四氫呋喃基、2-四氫噻吩基、3-四氫噻吩基、2-嗎啉基、3-嗎啉基、4-嗎啉基、2-硫代嗎啉基、3-硫代嗎啉基、4-硫代嗎啉基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、1-四氫哌嗪基、2-四氫哌嗪基、3-四氫哌嗪基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、1-吡唑啉基、3-吡唑啉基、4-吡唑啉基、5-吡唑啉基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-噻唑啉基、3-噻唑啉基、4-噻唑啉基、1-咪唑啉基、2-咪唑啉基、4-咪唑啉基、5-咪唑啉基、吡啶基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯并硫雜環戊烷、苯并二噻吩及1,3-二氫-咪唑-2-酮。

環基(例如環脂族基及雜環)可為線性稠合、橋連或螺環的。

術語「雜原子」意謂氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可取代氮，例如N(如在3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯啉

基中)或 NR^+ (如在N-經取代之吡咯啉基中))。

如本文中所用之術語「不飽和」意謂具有一或多個不飽和單元之部分。如將會由熟習此項技術者所知，不飽和基團可為部分不飽和或完全不飽和的。部分不飽和基團之實例包括(但不限於)丁烯、環己烯及四氫吡啶。完全不飽和基團可為芳族、反芳族或非芳族的。完全不飽和基團之實例包括(但不限於)苯基、環辛四烯、吡啶基、噻吩基及1-甲基吡啶-2(1H)-酮。

如本文中所用之術語「烷氧基」或「硫代烷基」係指如先前所定義之烷基經由氧(「烷氧基」)或硫(硫代烷基)原子連接。

術語「鹵烷基」、「鹵烯基」、「鹵脂族基」及「鹵烷氧基」意謂視情況可經一或多個鹵素原子取代之烷基、烯基或烷氧基。此術語包括全氟烷基，諸如 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 。

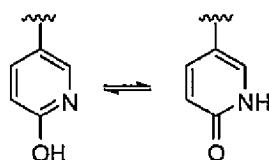
術語「鹵素」、「鹵基」及「hal」意謂F、Cl、Br或I。

單獨或作為如在「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」中之較大部分之一部分使用的術語「芳基」係指具有總共五至十四個環成員之單環、雙環及三環系統，其中系統中之至少一個環為芳族環，且其中系統中之各環含有3至7個環成員。術語「芳基」可與術語「芳基環」互換使用。

單獨或作為如在「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」中之較大部分之一部分使用的術語「雜芳基」係指具有總共五至十四個環成員之單環、雙環及三環系統，其中系統中之至少一個環為芳族環，系統中之至少一個環含有一或多個雜原子，且其中系統中之各環含有3至7個環成員。術語「雜芳基」可與術語「雜芳基環」或術語「雜芳族基」互換使用。雜芳基環之實例包括(但不限於)2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、苯并咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、N-吡咯

基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、噻嗪基(例如3-噻嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(例如5-四唑基)、三唑基(例如2-三唑基及5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(例如2-吲哚基)、吡唑基(例如2-吡唑基)、異噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、嘌呤基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、喹啉基(例如2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)及異喹啉基(例如1-異喹啉基、3-異喹啉基或4-異喹啉基)。

應瞭解，術語「雜芳基」包括在兩種不同形式之間平衡地存在之某些類型的雜芳基環。更特定言之，例如，諸如羥基吡啶及吡啶酮(且同樣，羥基嘧啶及嘧啶酮)之種類意欲涵蓋於「雜芳基」之定義內。



如本文中所用之術語「保護基(protecting group)」及「保護基(protective group)」為可互換的且係指用以暫時阻斷具有多個反應性位點之化合物中之一或多個所要官能基的試劑。在某些實施例中，保護基具有以下特徵中之一或多者或較佳全部：a)以良好產率選擇性添加至官能基以得到受保護之基質；b)該基質對一或多個其他反應性位點處發生之反應穩定；及c)可用不會攻擊再生、去保護之官能基之試劑以良好產率選擇性移除。如將會由熟習此項技術者所瞭解，在一些情況下，試劑不會攻擊化合物中之其他反應基。在其他情況下，試劑

亦可與化合物中之其他反應基反應。保護基之實例詳述於 Greene, T.W., Wuts, P. G 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, John Wiley & Sons, New York: 1999 (及該書籍之其他版本)中, 該文獻之全部內容據此以引用的方式併入。如本文中所用之術語「氮保護基」係指用以暫時阻斷多官能化合物中之一或多個所要氮反應性位點之試劑。較佳氮保護基亦具有上文關於保護基所例示之特徵, 且某些例示性氮保護基亦詳述於 Greene, T.W., Wuts, P. G 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第三版, John Wiley & Sons, New York: 1999之第7章中, 該文獻之全部內容據此以引用的方式併入。

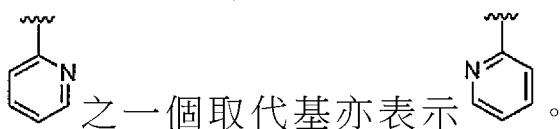
在一些實施例中, 烷基或脂族鏈之亞甲基單元視情況經另一原子或基團置換。該等原子或基團之實例包括(但不限於)氮、氧、硫、-C(O)-、-C(=N-CN)-、-C(=NR)-、-C(=NOR)-、-SO-及-SO₂-。此等原子或基團可經組合而形成較大基團。該等較大基團之實例包括(但不限於)-OC(O)-、-C(O)CO-、-CO₂-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)、-NRCO-、-NRC(O)O-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR-及-NRSO₂NR-, 其中R為例如H或C₁₋₆脂族基。應瞭解, 此等基團可經由單、雙或三鍵鍵結至脂族鏈之亞甲基單元。經由雙鍵鍵結至脂族鏈之視情況存在之置換(在此情況下為氮原子)的實例將為-CH₂CH=N-CH₃。在一些情況下, 尤其在末端上, 視情況存在之置換可經由三鍵鍵結至脂族基。此情況之一個實例為CH₂CH₂CH₂C≡N。應瞭解, 在此情形下, 末端氮不鍵結至另一原子。

亦應瞭解, 術語「亞甲基單元」亦可指分支鏈或經取代之亞甲基單元。舉例而言, 在異丙基部分[-CH(CH₃)₂]中, 氮原子(例如NR)置換最初所述之「亞甲基單元」將產生二甲胺[-N(CH₃)₂]。在諸如此等之情形下, 熟習此項技術者應瞭解, 氮原子將無任何其他原子鍵結至其, 且在此情況下「NR」中之「R」將不存在。

除非另有指示，否則視情況存在之置換形成化學穩定化合物。視情況存在之置換可存在於鏈內及/或鏈之任一端處；亦即於連接點處及/或亦於末端處。兩個視情況存在之置換亦可在鏈內與彼此相鄰，只要其產生化學上穩定的化合物即可。舉例而言， C_3 脂族基可視情況經2個氮原子置換以形成 $-C-N\equiv N$ 。視情況存在之置換亦可完全置換鏈中之全部碳原子。舉例而言， C_3 脂族基可視情況經 $-NR-$ 、 $-C(O)-$ 及 $-NR-$ 置換以形成 $-NRC(O)NR-$ (脲)。

除非另有指示，否則若置換發生於末端處，則置換原子結合至末端上之氫原子。舉例而言，若 $-CH_2CH_2CH_3$ 之亞甲基單元視情況經 $-O-$ 置換，則所得化合物可為 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2CH_2OH$ 。應瞭解，若末端原子不含有任何自由價電子，則在末端處不需要氫原子(例如 $-CH_2CH_2CH=O$ 或 $-CH_2CH_2C\equiv N$)。

除非另有指示，否則本文中所展示之結構亦欲包括結構之全部異構(例如對映異構、非對映異構、幾何異構、構形異構及旋轉異構)形式。舉例而言，各不對稱中心之R及S構型、(Z)及(E)雙鍵異構體及(Z)及(E)構形異構體包括於本發明中。如將會由熟習此項技術者所瞭解，一個取代基可圍繞任何可旋轉鍵自由旋轉。舉例而言，展示為



因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構、非對映異構、幾何異構、構形異構及旋轉異構混合物屬於本發明範疇內。

除非另有指示，否則本發明化合物之全部互變異構形式均屬於本發明範疇內。

在本發明化合物中，未特定指定為特定同位素之任何原子均欲表示彼原子之任何穩定同位素。除非另外陳述，否則當一位置被特定

指定為「H」或「氫」時，應瞭解該位置以其天然豐度同位素組成具有氫。同樣除非另外陳述，否則當一位置被特定指定為「D」或「氘」時，應瞭解該位置以氘之天然豐度(其為0.015%)之至少3340倍的豐度具有氘(亦即氘之併入率為至少50.1%)。

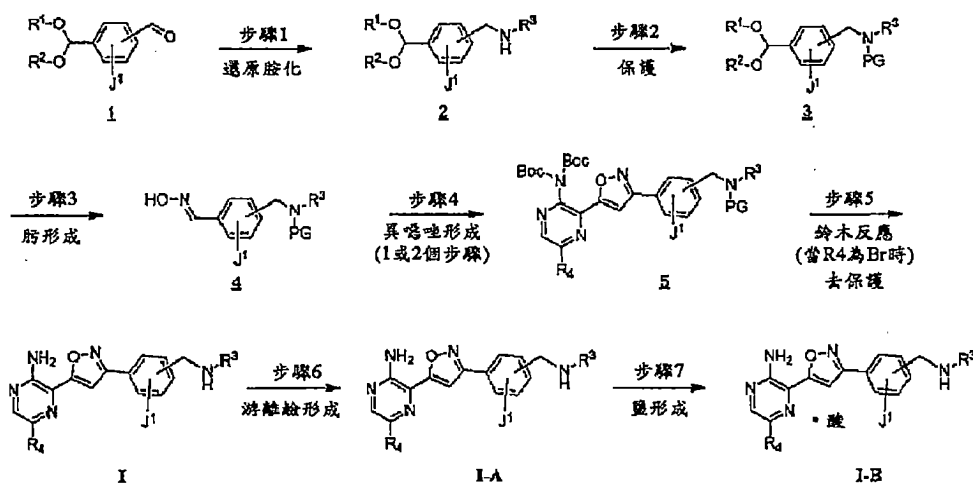
「D」及「d」均指氘。

另外，除非另有指示，否則本文中所展示之結構亦欲包括僅在存在一或多個經同位素增濃之原子方面不同之化合物。舉例而言，除了氫經氘或氘置換或碳經 ^{13}C 或 ^{14}C 增濃之碳置換之外具有本發明結構之化合物屬於本發明範疇內。該等化合物適用作例如生物分析中之分析工具或探針。

方法

本文所述之方法及化合物適用於製造含有胺基吡嗪-異噁唑核心之ATR抑制劑。本文流程中所示之通用合成程序適用於產生大量可用於製造醫藥化合物之化學物質。

流程A



步驟1

可根據流程A中所概述之步驟來製造式I化合物。步驟1展示可容

易獲得之醛/縮酮作為製備式I、I-A及I-B化合物之起始點的用途。化合物1與適合一級胺之間在熟習此項技術者已知之條件下的還原胺化產生其中已安置苯甲胺主結構之化合物2。舉例而言，可藉由將胺及醛組合於適合溶劑中來形成亞胺，該適合溶劑諸如為二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、醇溶劑(例如甲醇、乙醇)或非質子性溶劑(例如二噁烷或四氫呋喃(THF))。可隨後藉由已知還原劑(包括(但不限於)NaBH₄、NaBH₃CN及NaBH(OAc)₃)來還原此等亞胺(參見JOC 1996, 3849)。在一些實施例中，將1.05當量胺與1當量醛組合於甲醇中。在其他實施例中，將1.2當量胺與1當量醛組合於甲醇中。隨後在此步驟之後為用0.6至1.4(諸如1.2)當量NaBH₄還原。在一些情況下，若使用胺鹽，則亦可添加鹼(例如Et₃N或二異丙基乙胺)。

步驟2

步驟2展示在熟習此項技術者已知之適合保護條件下使用基於胺基甲酸酯之保護基來保護上文製備之苯甲胺1。可使用各種保護基，諸如Cbz及Boc。保護條件包括(但不限於)以下項：

a) R-OCOC1、適合三級胺鹼及適合溶劑；其中R為視情況經苯基取代之C₁₋₆烷基；

b) R(CO₂)OR'、適合溶劑及視情況選用之催化量之鹼，其中R及R'各自獨立地為視情況經苯基取代之C₁₋₆烷基；

c) [RO(C=O)]₂O、適合鹼及適合溶劑。

適合鹼之實例包括(但不限於)Et₃N、二異丙胺及吡啶。適合溶劑之實例包括氯化溶劑(例如二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、CH₂Cl₂及氯仿)、醚(例如THF、2-MeTHF及二噁烷)、芳族烴(例如甲苯、二甲苯)及其他非質子性溶劑。

在一些實施例中，可藉由使苯甲胺與(Boc)₂O及Et₃N於DCM中反應來進行保護。在一些實施例中，使用1.02當量(Boc)₂O及1.02當量

Et₃N。在另一實施例中，可藉由使苯甲胺與(Boc)₂O於2-MeTHF中反應來進行保護。在一些實施例中，使用1.05當量(Boc)₂O。

步驟3

步驟3展示3中之縮酮官能基隨後如何在單一步驟中轉化為肟4。此自縮酮至肟之直接轉化未廣泛描述於文獻中，且應瞭解此步驟亦可以兩步驟序列，使用熟習此項技術者已知之方法在將縮酮去保護之後經由醛轉化來進行。

肟形成條件包含將羥胺、酸、視情況選用之脫水劑及醇溶劑混合在一起。在一些實施例中，酸為催化量。在一些實施例中，酸為pTSA或HCl，脫水劑為分子篩或二甲氧基丙酮，且醇溶劑為甲醇或乙醇。在一些實施例中，使用羥胺鹽酸鹽，在該情況下不再需要酸。在其他實施例中，經由兩相處理及視情況選用之沈澱或結晶來分離所要產物。若使用兩相處理，則不需要脫水劑。

在另一實施例中，肟形成條件包含將羥胺、酸、有機溶劑及水混合在一起。適合有機溶劑之實例包括氯化溶劑(例如二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、CH₂Cl₂及氯仿)、醚(例如THF、2-MeTHF及二噁烷)、芳族烴(例如甲苯、二甲苯)及其他非質子性溶劑。在一些實施例中，使用1.5當量羥胺鹽酸鹽，有機溶劑為2-MeTHF，且水經Na₂SO₄緩衝。在另一實施例中，使用1.2當量羥胺鹽酸鹽，有機溶劑為THF。

在一些實施例中，適合去保護條件包含添加催化量之對甲苯磺酸(pTSA)、丙酮及水；且隨後使用熟習此項技術者已知之條件形成肟。在其他實施例中，使用單一步驟序列。在一些實施例中，單一步驟序列包含添加NH₂OH.HCl及THF與水之混合物。在一些實施例中，將1當量式3化合物與1.1當量NH₂OH.HCl組合於THF/水之10:1 v/v混合物中。

步驟4

步驟4說明肟4隨後如何轉化且參與[3+2]環加成以得到異噁唑5。此轉化可於一鍋中進行但需要兩個不同步驟。第一步驟為將肟官能基氧化為硝酮或具有相同氧化程度之類似中間物(例如氯化肟)。此反應性物質隨後以[3+2]環加成與炔烴反應以形成異噁唑加合物。

在一些實施例中，適合異噁唑形成條件由兩個步驟組成，第一步驟包含使式4化合物在適合氯化肟形成條件下反應以形成氯化肟中間物；第二步驟包含使氯化肟中間物與乙炔在適合環加成條件下反應以形成式5化合物。

在一些實施例中，氯化肟形成條件係選自：

- a) N-氯丁二醯亞胺及適合溶劑；
- b) 過氧單硫酸鉀、HCl及二噁烷；及
- c) 次氯酸鈉及適合溶劑。

適合溶劑之實例包括(但不限於)非質子性溶劑(例如DCM、DCE、THF、2-MeTHF、MTBE及二噁烷)、芳族烴(例如甲苯、二甲苯)及乙酸烷基酯(例如乙酸異丙酯、乙酸乙酯)。

可藉由添加反溶劑至式5化合物之溶液中來達成產物之分離。用於分離氯化肟中間物之適合溶劑之實例包括適合溶劑(EtOAc、IPAC)與烴(例如己烷、庚烷、環己烷)或芳族烴(例如甲苯、二甲苯)之混合物。在一些實施例中，添加庚烷至氯化肟於IPAC中之溶液中。

適合環加成條件由以下組成：將氯化肟與乙炔及適合鹼及適合溶劑組合。適合溶劑包括質子性溶劑、非質子性溶劑、極性溶劑及非極性溶劑。適合溶劑之實例包括(但不限於)乙腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、MTBE、EtOAc、i-PrOAc、DCM、甲苯、DMF及甲醇。適合鹼包括(但不限於)吡啶、DIEA、TEA、t-BuONa及K₂CO₃。在一些實施例中，適合環加成條件包含添加1.0當量氯化肟、1.0當量乙炔、

1.1 當量Et₃N於DCM中。

可藉由添加反溶劑至式5化合物之溶液中來達成產物之分離。用於分離氯化肟之適合溶劑之實例包括適合溶劑(EtOAc、IPAC)與烴(例如己烷、庚烷、環己烷)或芳族烴(例如甲苯、二甲苯)之混合物。在一些實施例中，添加庚烷至氯化肟於IPAC中之溶液中。

步驟5

步驟5展示製備式I化合物之最終步驟。當R₄基團為溴基時，中間物5可在熟習此項技術者已知之條件下與酮或酯發生鈴木交叉偶合，以形成其中R₄為芳基、雜芳基或由金屬輔助偶合反應產生之替代性部分的化合物。當中間物5經適合地官能化時，可進行去保護步驟以移除保護基且產生式I化合物。

金屬輔助偶合反應在此項技術中已知(參見例如Org. Proc. Res. Dev. 2010, 30-47)。在一些實施例中，適合偶合條件包含在60-70℃下添加0.1當量Pd[P(tBu)₃]₂、1當量酮或酯及2當量碳酸鈉於2:1 v/v比之乙腈/水中。在其他實施例中，適合偶合條件包含在70℃下添加0.010-0.005當量Pd(dtbpf)Cl₂、1當量酮或酯及2當量碳酸鉀於7:2 v/v之甲苯與水中。

可用金屬清除劑(矽膠、官能化樹脂、木炭)來處理最終產物(參見例如, Org. Proc. Res. Dev. 2005, 198-205)。在一些實施例中，用Biotage MP-TMT樹脂處理產物之溶液。

亦可藉由自醇溶劑(例如甲醇、乙醇、異丙醇)結晶來分離產物。在一些實施例中，溶劑為乙醇。在其他實施例中，溶劑為異丙醇。

Boc基團之去保護在此項技術中已知(參見例如Protecting Groups in Organic Synthesis, Greene及Wuts)。在一些實施例中，適合去保護條件為在35-45℃下鹽酸之丙酮溶液。在其他實施例中，適合去保護條件為TFA之DCM溶液。

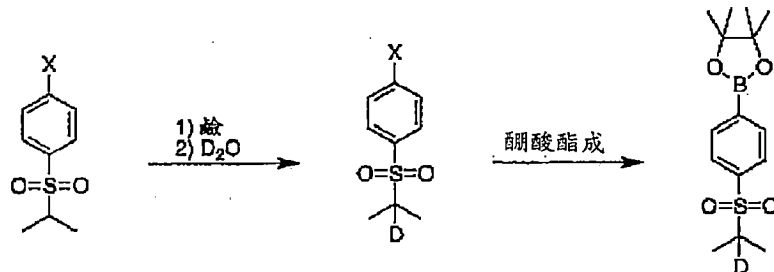
步驟6

步驟6說明式I化合物如何使用鹼在熟習此項技術者已知之適合條件下轉化為式I-A化合物。在一些實施例中，可藉由添加適合鹼(諸如NaOH)至式I化合物之醇酸性溶液中而使產物沈澱來達成式I化合物之游離鹼形式之分離。

步驟7

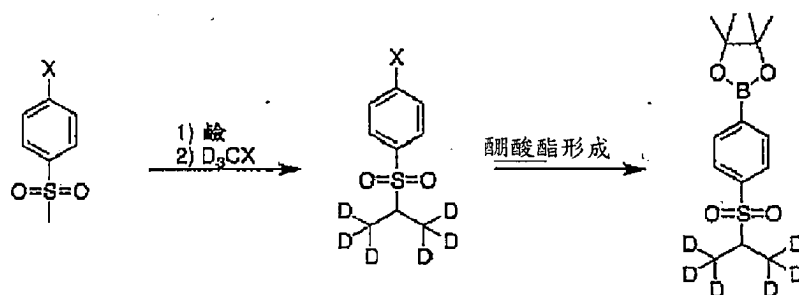
步驟7說明式I-A化合物如何使用酸在熟習此項技術者已知之適合條件下轉化為式I-B化合物。

在一些實施例中，適合條件包括在35°C下添加HCl水溶液至式I-A化合物於丙酮中之懸浮液中，隨後在50°C下加熱。

流程B：形成d1-硼酸酯

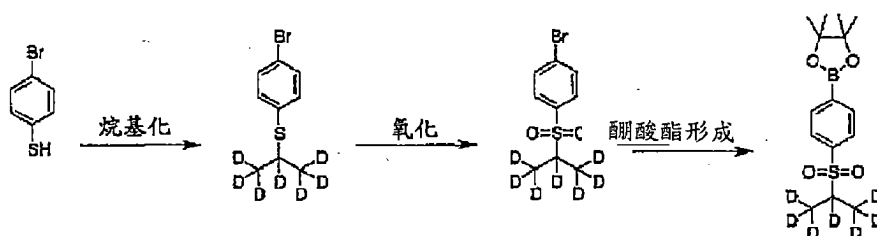
流程B展示一種製備d1-硼酸酯中間物之通用合成方法。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDS)處理適合1-鹵基-(異丙基磺醯基)苯，隨後用氘源(諸如D₂O)淬滅陰離子。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將鹵素轉化為適合硼酸酯衍生物。

流程C：形成d6-硼酸酯



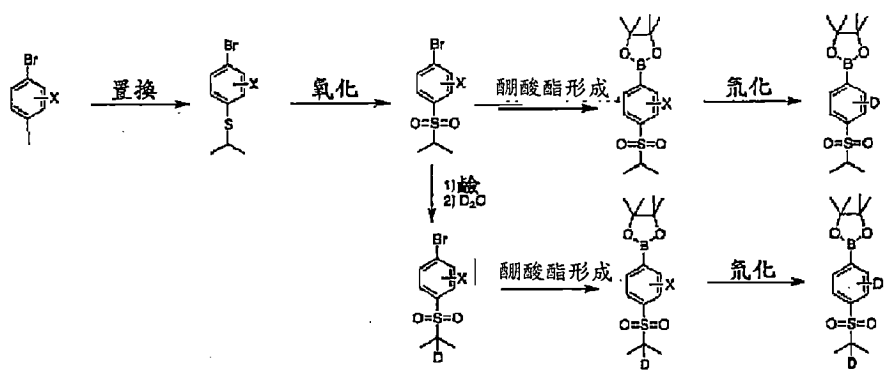
流程C展示一種製備d6-醃酸酯中間物之通用合成方法。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDs)處理適合1-鹵基-(甲磺醯基)苯，隨後用氘源(諸如D₃Cl)淬滅陰離子。重複此反應直至將所要量之氘併入分子中為止。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將鹵素轉化為適合醃酸酯衍生物。

流程D：形成d7-醃酸酯



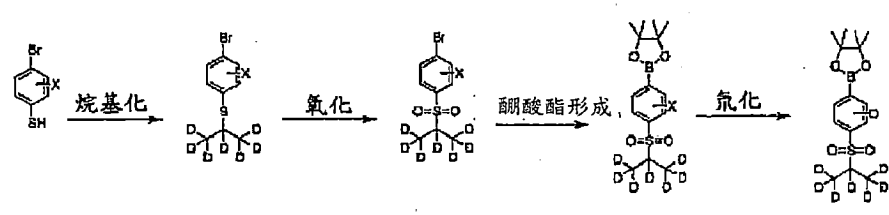
流程D展示一種製備d7-醃酸酯中間物之通用合成方法。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDs)處理4-溴基苯硫酚，隨後用氘源(諸如1,1,1,2,3,3,3-七氘-2-碘-丙烷)淬滅陰離子。隨後使用例如mCPBA或過硫酸氫鉀將硫化物氧化為相應磺。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將鹵素轉化為適合醃酸酯衍生物。

流程E：形成芳基環氘化之醃酸酯



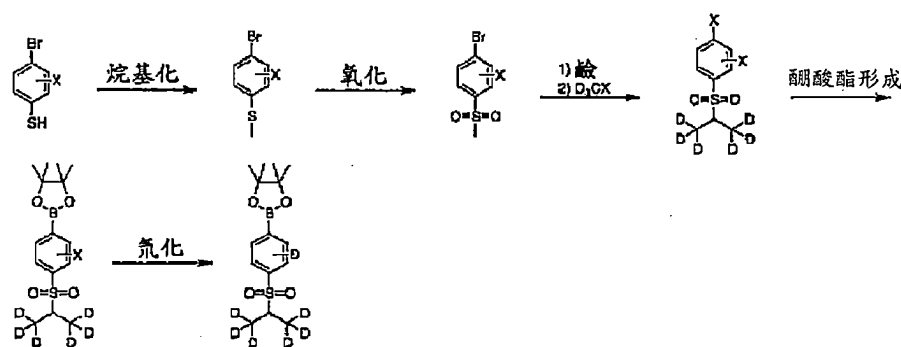
流程E展示一種製備其中芳基環經氟取代之醃酸酯中間物之通用合成方法。在金屬催化偶合條件下使用催化劑(諸如CuI)用經取代之硫醇(諸如丙-2-硫醇)處理適合1-溴-4-溴-芳基衍生物。隨後使用例如mCPBA或過硫酸氫鉀將硫化物氧化為相應磺。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將溴化物轉化為適合醃酸酯衍生物。隨後在氟氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氟交換將剩餘取代基轉化為氟。另外，可用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDS)處理1-溴-(異丙磺基)苯，隨後用氟源(諸如D₂O)淬滅陰離子。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將溴化物轉化為適合醃酸酯衍生物。隨後在氟氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氟交換將剩餘取代基轉化為氟。

流程F：形成芳基環氟化之醃酸酯



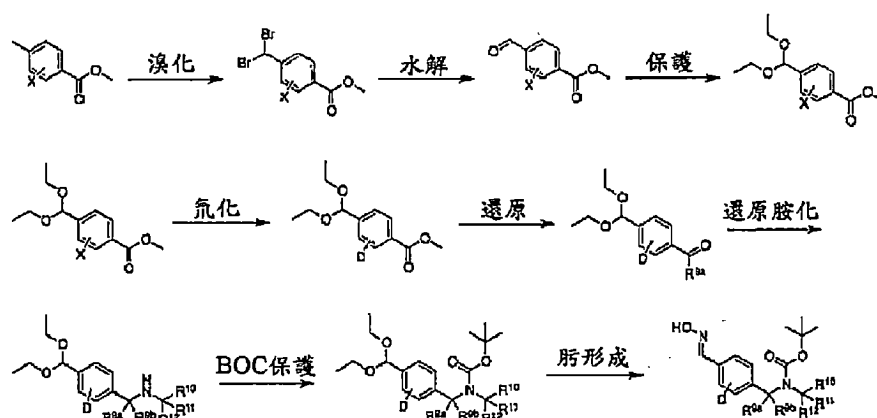
流程F展示另一種製備其中芳基環經氘取代之酮酸酯中間物之通用合成方法。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDs)處理經取代之4-溴基苯硫酚，隨後用氘源(諸如1,1,1,2,3,3,3-七氘-2-碘-丙烷)淬滅陰離子。隨後使用例如mCPBA或過硫酸氫鉀將硫化物氧化為相應磺。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將鹵素轉化為適合酮酸酯衍生物。隨後在氘氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氘交換將剩餘取代基轉化為氘。

流程G：形成芳基環氘化之酮酸酯



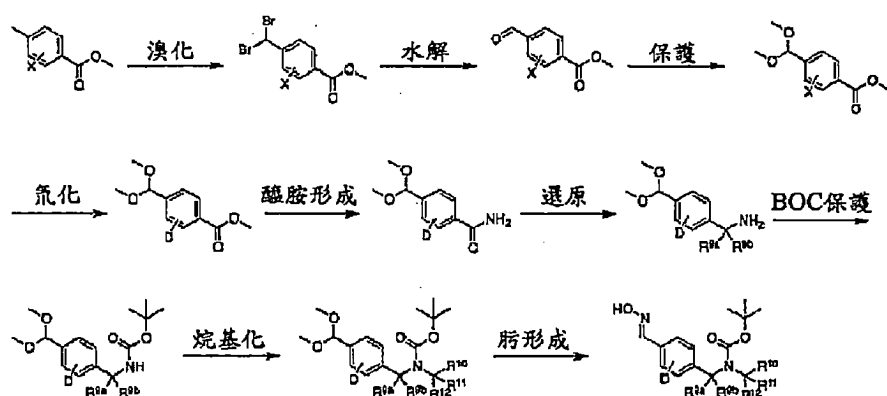
流程G展示另一種製備其中芳基環經氘取代之酮酸酯中間物之通用合成方法。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDs)處理經取代之4-溴基苯硫酚，隨後用例如MeI淬滅陰離子。隨後使用例如mCPBA或過硫酸氫鉀將硫化物氧化為相應磺。用鹼(諸如(但不限於)NaH、LiHMDS或KHMDs)處理磺，隨後用氘源(諸如D₃CI)淬滅陰離子。重複此反應直至將所要量之氘併入分子中為止。隨後經由例如由例如Pd(^tBu₃)₂或Pd(dppf)Cl₂·DCM催化、金屬介導之交叉偶合將鹵素轉化為適合酮酸酯衍生物。隨後在氘氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氘交換將剩餘取代基轉化為氘。

流程H：形成芳基環氘化之肟中間物



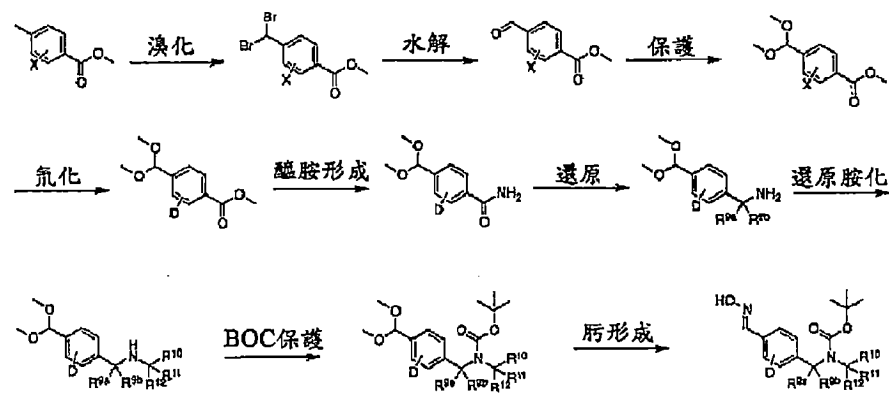
流程H展示一種製備其中芳基環經氘取代之肟中間物之通用合成方法。可在諸如AIBN催化溴化之條件下用NBS將經適當取代之4-甲基苯甲酸甲酯衍生物之甲基轉化為相應二溴化物。隨後例如使用 AgNO_3 在丙酮/水中將此二溴化物水解為相應醛。以適合縮醛(例如二乙醇縮乙醛)形式保護醛，且隨後在氘氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氘交換將剩餘取代基轉化為氘，得到氘化之酯中間物。可使用諸如 LiAlH_4 、 NaBH_4 、 NaBD_4 或 LiAlD_4 之試劑將酯官能基還原以得到相應醛。可在還原胺化條件下使用適合胺(諸如甲胺或d3-甲胺)使用還原劑(諸如 NaBH_4 或 NaBD_4)使此醛反應以得到相應胺衍生物。可用例如Boc基團保護此胺衍生物，且使用例如脛胺鹽酸鹽在THF/水中將縮醛轉化為肟。

流程I：形成芳基環氙化之肟中間物



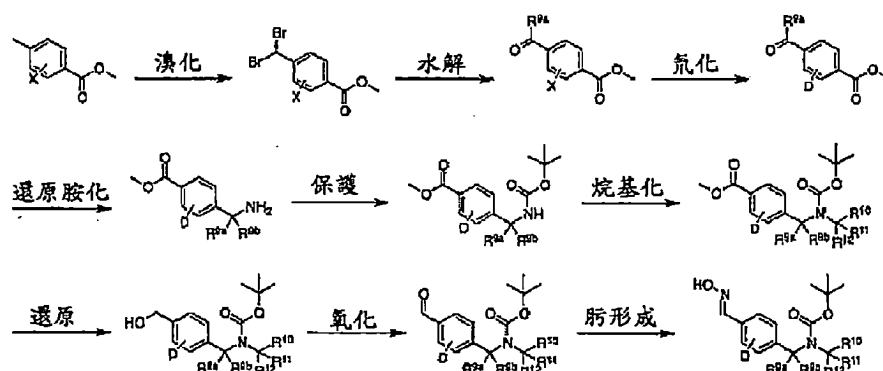
流程I展示另一種製備其中芳基環經氙取代之肟中間物之通用合成方法。可在諸如AIBN催化溴化之條件下用NBS將經適當取代之4-甲基苯甲酸甲酯衍生物之甲基轉化為相應二溴化物。隨後例如使用AgNO₃在丙酮/水中將此二溴化物水解為相應醛。以適合縮醛(例如二甲縮醛)形式保護醛，且隨後在氙氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氙交換將剩餘取代基轉化為氙，得到氙化之酯中間物。可在標準條件(諸如加熱，用氨於甲醇中之溶液)下將酯官能基轉化為相應一級醯胺。可使用不限於LiAlH₄或LiAlD₄之試劑將醯胺還原為相應胺。可用例如Boc基團保護此胺。可在鹼性條件下使用例如NaH、LiHMDS或KHMDS將胺基甲酸酯NH烷基化，隨後用氙源(諸如MeI或D₃CI)淬滅陰離子。可使用例如羥胺鹽酸鹽在THF/水中將縮醛轉化為肟。

流程J：形成芳基環氙化之肼中間物



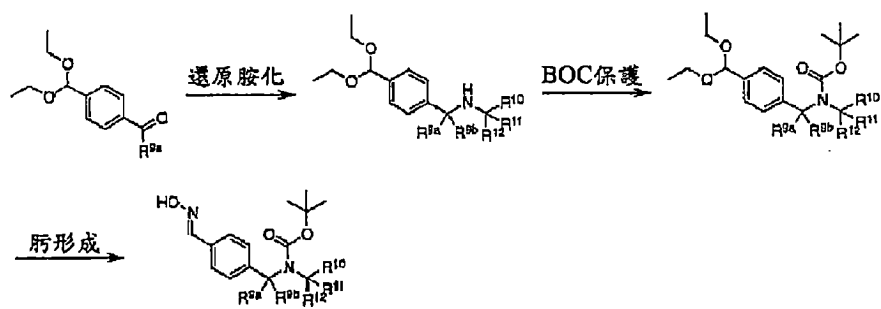
流程J展示另一種製備其中芳基環經氙取代之肼中間物之通用合成方法。可在諸如AIBN催化溴化之條件下用NBS將經適當取代之4-甲基苯甲酸甲酯衍生物之甲基轉化為相應二溴化物。隨後例如使用AgNO₃在丙酮/水中將此二溴化物水解為相應醛。以適合縮醛(例如二甲縮醛)形式保護醛，且隨後在氙氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氙交換將剩餘取代基轉化為氙，得到氙化之酯中間物。可在標準條件(諸如加熱，用氨於甲醇中之溶液)下將酯官能基轉化為相應一級醯胺。可使用不限於LiAlH₄或LiALD₄之試劑將醯胺還原為相應胺。可在還原胺化條件下使用適合胺(諸如甲胺、d3-甲胺、甲醛或d2-甲醛)使用還原劑(諸如NaBH₄或NaBD₄)使此胺反應以得到相應胺衍生物。可用例如Boc基團保護此胺衍生物。可使用例如羥胺鹽酸鹽在THF/水中將縮醛轉化為肼。

流程K：形成芳基環氘化之肟中間物



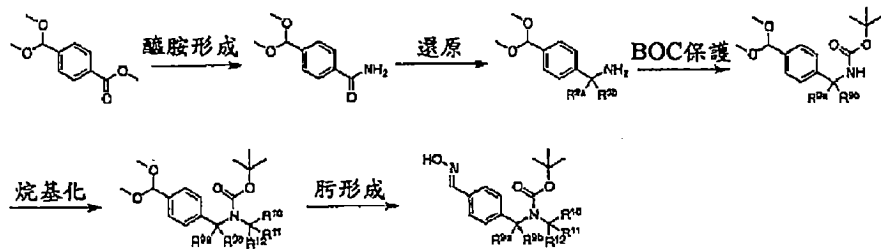
流程K展示另一種製備其中芳基環經氘取代之肟中間物之通用合成方法。可在諸如AIBN催化溴化之條件下用NBS將經適當取代之4-甲基苯甲酸甲酯衍生物之甲基轉化為相應二溴化物。隨後例如使用 AgNO_3 在丙酮/水中將此二溴化物水解為相應醛。以適合縮醛(例如二甲縮醛)形式保護醛，且隨後在氘氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氘交換將剩餘取代基轉化為氘，得到氘化之酯中間物。可在還原胺化條件下使用適合胺(諸如氫氧化銨)使用還原劑(諸如 NaBH_4 或 NaBD_4)使此氘化之酯中間物反應以得到相應胺衍生物。可用例如Boc基團保護此胺衍生物，且在鹼性條件下使用例如NaH、LiHMDS或KHMDS將胺基甲酸酯NH烷基化，隨後用氘源(諸如MeI或 D_3CI)淬滅陰離子。可使用適合還原劑(諸如 LiBH_4 或 NaBH_4)將酯還原為相應醇。可使用諸如 MnO_2 或戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodane)之試劑將醇氧化為醛。可使用例如羥胺水溶液將縮醛轉化為肟。

流程L：形成氘化之肟中間物



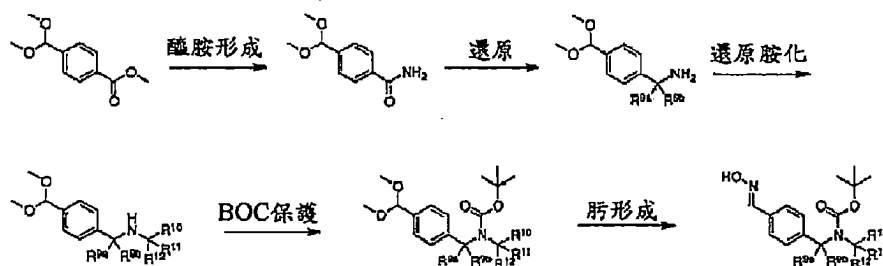
流程L展示一種製備氘化之肟中間物之通用合成方法。可在還原胺化條件下使用適合胺(諸如甲胺或d3-甲胺)使用還原劑(諸如NaBH₄或NaBD₄)使4-(二乙氧基甲基)苯甲醛反應以得到相應胺衍生物。可用例如Boc基團保護此胺衍生物，且使用例如羥胺鹽酸鹽在THF/水中將縮醛轉化為肟。

流程M：形成氘化之肟中間物



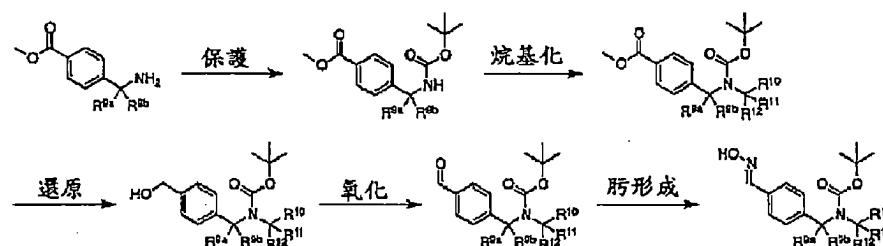
流程M展示另一種製備氘化之肟中間物之通用合成方法。可在標準條件(諸如加熱，用氨於甲醇中之溶液)下將4-(二甲氧基甲基)苯甲酸甲酯之酯官能基轉化為相應一級醯胺。可使用不限於LiAlH₄或LiAlD₄之試劑將醯胺還原為相應胺。可用例如Boc基團保護此胺。可在鹼性條件下使用例如NaH、LiHMDS或KHMDS將胺基甲酸酯NH烷基化，隨後用氘源(諸如MeI或D₃CI)淬滅陰離子。可使用例如羥胺鹽酸鹽在THF/水中將縮醛轉化為肟。

流程N：形成氘化之脗中間物



流程N展示另一種製備氘化之脗中間物之通用合成方法。可在標準條件(諸如加熱，用氨於甲醇中之溶液)下將4-(二甲氧基甲基)苯甲酸甲酯之酯官能基轉化為相應一級醯胺。可使用不限於 LiAlH_4 或 LiAlD_4 之試劑將醯胺還原為相應胺。可在還原胺化條件下使用適合胺(諸如甲胺、 d_3 -甲胺、甲醛或 d_2 -甲醛)使用還原劑(諸如 NaBH_4 或 NaBD_4)使此胺反應以得到相應胺衍生物。可用例如Boc基團保護此胺衍生物。可使用例如脗胺鹽酸鹽在THF/水中將縮醛轉化為脗。

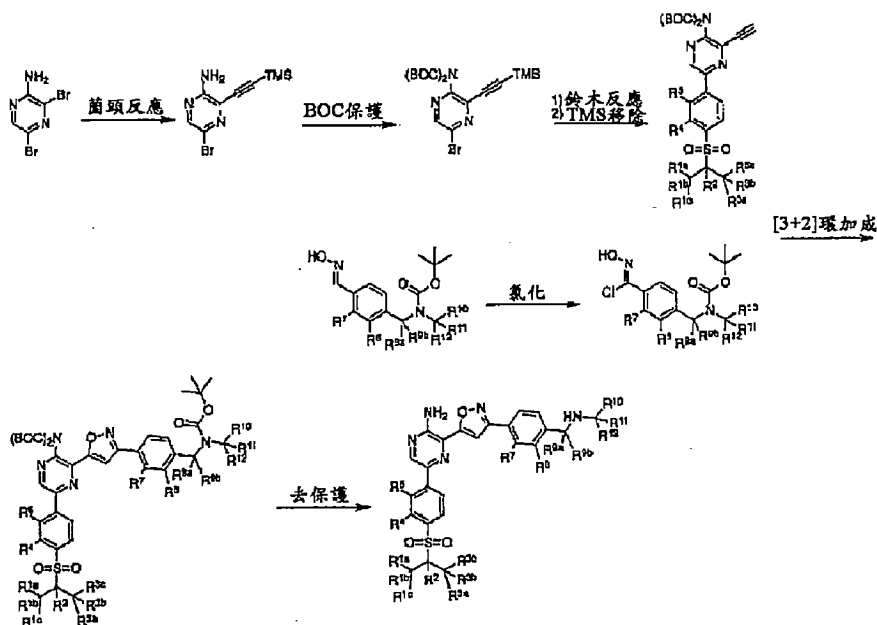
流程O：形成氘化之脗中間物



流程O展示另一種製備氘化之脗中間物之通用合成方法。可用例如Boc基團保護4-取代之苯甲胺。可在鹼性條件下使用例如 NaH 、 LiHMDS 或 KHMDS 將胺基甲酸酯 NH 烷基化，隨後用氘源(諸如 MeI 或 D_3CI)淬滅陰離子。可使用適合還原劑(諸如 LiBH_4 或 NaBH_4)將酯還原為相應醇。可使用諸如 MnO_2 或戴斯-馬丁高碘烷之試劑將醇氧化為

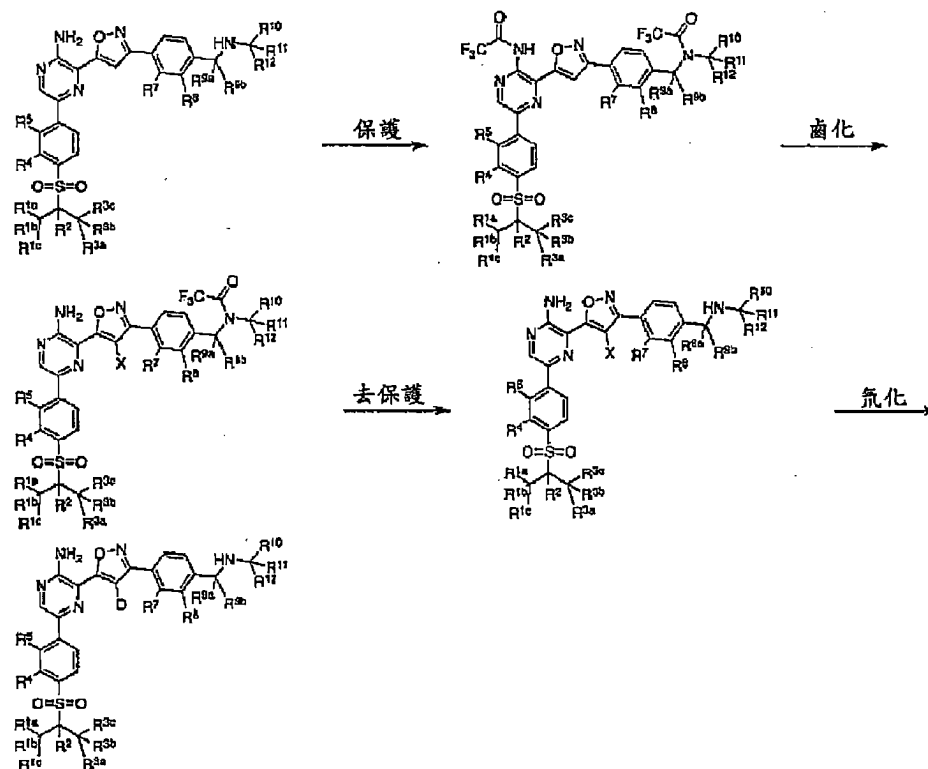
醛。可使用例如脛胺水溶液將縮醛轉化為脛。

流程P：形成異噁唑衍生物



流程P展示一種製備氘化之吡嗪-異噁唑衍生物之通用合成方法。在標準菌頭條件下利用例如Pd(PPh₃)₄及CuI作為催化劑將3,5-二溴吡嗪-2-胺轉化為相應矽烷基保護之炔烴。可隨後以例如二Boc衍生物形式保護吡嗪NH₂。在標準鈴木交叉偶合條件下使吡嗪溴化物與酮酸酯(例如上文流程B至G中所概述之酮酸酯)偶合，隨後移除矽烷基保護基，得到所要炔烴中間物。可使用例如NCS將脛(諸如流程H至O中所概述之脛)轉化為相應氯化脛。炔烴及氯化脛中間物可在標準條件下，例如藉由添加Et₃N來進行[3+2]環加成以得到相應異噁唑。可在酸性條件(諸如TFA，在DCM中，或HCl，在MeOH/DCM中)下移除Boc保護基以得到氘化之吡嗪異噁唑衍生物。

流程Q：形成氙化之異噁唑衍生物



流程Q展示一種製備氙化之異噁唑衍生物之通用合成方法。可在標準條件下使用三氟乙酸酐保護吡嗪NH₂及苯甲胺NH。用例如NIS鹵化異噁唑環，隨後在鹼性條件下移除三氟乙酸酯保護基，提供所要鹵化之中間物。隨後可在氙氣氛圍下使用適合金屬催化劑(諸如Pd/C)藉由例如金屬催化之鹵素-氙交換將鹵素轉化為氙。

縮寫

使用以下縮寫：

ATP	三磷酸腺苷
Boc	胺基甲酸第三丁酯
Cbz	羧基苯甲基
DCM	二氯甲烷
DMSO	二甲亞砜

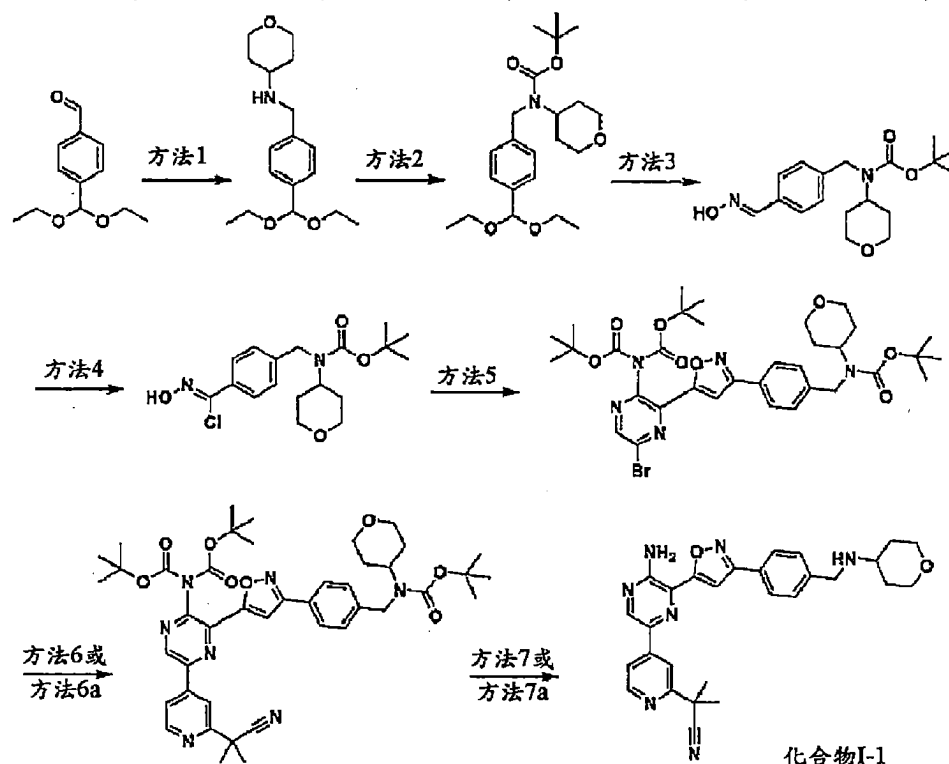
Et ₃ N	三乙胺
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
NMM	N-甲基嗎啉
DMAP	4-二甲胺基吡啶
TMS	三甲基矽烷基
MTBE	甲基第三丁基醚
EtOAc	乙酸乙酯
i-PrOAc	乙酸異丙酯
IPAC	乙酸異丙酯
DMF	二甲基甲醯胺
DIEA	二異丙基乙胺
TEA	三乙胺
t-BuONa	第三丁醇鈉
KaCO ₃	碳酸鉀
PG	保護基
pTSA	對甲苯磺酸
TBAF	氟化四正丁銨
¹ H NMR	質子核磁共振
HPLC	高效液相層析
LCMS	液相層析-質譜分析
TLC	薄層層析
Rt	滯留時間

流程及實例

可根據本說明書使用一般技術者通常已知之步驟製備本發明化合物。可藉由已知方法分析彼等化合物，該等方法包括(但不限於)LCMS(液相層析質譜)及NMR(核磁共振)。以下通用流程及實例說

明如何製備本發明化合物。該等實例僅用於說明之目的，且並不應視為以任何方式限制本發明範疇。使用Bruker DPX 400儀器在400 MHz下記錄¹H-NMR光譜。在以單一MS模式在電噴霧電離下操作之MicroMass Quattro Micro質譜儀上分析質譜樣品。

實例1：合成2-(4-(5-胺基-6-(3-(4-((四氫-2H-吡喃-4-基胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2-甲基丙腈(化合物I-1)



方法1：

在室溫下經2分鐘向四氫吡喃-4-胺(100 g，988.7 mmol)於MeOH (3.922 L)中之溶液中添加4-(二乙氧基甲基)苯甲醛(196.1 g，941.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物80分鐘，直至醛亞胺形成完全(如藉由NMR觀察得知)為止。經45分鐘小心地添加NaBH₄ (44.49 g，1.176 mol)，藉助於冰浴將溫度維持於24℃與27℃之間。在室溫下75分鐘之後，反應已進行完全。用1 M NaOH (1 L)淬滅反應混合物。將反應混合物分配於鹽水(2.5 L)與TBDME (4 L，隨後2×1 L)之間。用鹽水(500 mL)洗滌有機相，且在真空中濃縮。將粗混合物再溶解於DCM (2 L)

中。分離水相，經MgSO₄乾燥有機相，過濾，且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(252.99 g，91%)。

方法2：

將N-[[4-(二乙氧基甲基)苯基]甲基]四氫吡喃-4-胺(252.99 g，862.3 mmol)及Boc酐(191.9 g，202.0 mL，879.5 mmol)於DCM (2.530 L)中之溶液冷卻至3.3℃。經4分鐘添加Et₃N (89.00 g，122.6 mL，879.5 mmol)，將內部溫度保持低於5℃。在添加結束之後45分鐘移除浴槽。且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。依序用0.5 M檸檬酸(1 L)、飽和NaHCO₃溶液(1 L)及鹽水(1 L)洗滌反應混合物。乾燥(MgSO₄)有機相，過濾，且在真空中濃縮，得到無色油狀物(372.38 g，110%)。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO)；MS (ES+)。

方法3：

將N-[[4-(二乙氧基甲基)苯基]甲基]-N-四氫吡喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯(372.38 g，946.3 mmol)溶解於THF (5 L)及水(500 mL)中。一次性添加脛胺鹽酸鹽(72.34 g，1.041 mol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物分配於DCM (5 L)與水之間。用水(1 L×2)洗滌經合併之有機萃取物。在真空中將有機相濃縮至約2 L之體積。經MgSO₄乾燥有機層，過濾，且在真空中濃縮，得到黏性無色油狀物，其在真空下靜置時結晶。(334.42 g，106%)。¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃)；MS (ES+)。

方法4：

將N-[[4-[(E)-脛亞胺基甲基]苯基]甲基]-N-四氫吡喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯(334.13 g，999.2 mmol)溶解於乙酸異丙酯(3.0 L)中(將混合物升溫至40℃以使全部固體進入溶液中)。經5分鐘逐份添加N-氯丁二醯亞胺(140.1 g，1.049 mol)，且將反應混合物加熱至55℃(外部阻斷溫度)。在55℃下45分鐘之後，反應已進行完全。將反應混合物冷

卻至室溫。濾出固體，且用乙酸異丙酯(1 L)沖洗。依序用水(1.5 L，5次)及鹽水洗滌經合併之有機萃取物，經MgSO₄乾燥，過濾，且在真空中濃縮，得到黏性黃色油狀物(355.9 g，96%)。¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃)；MS (ES+)。

方法5：

在室溫下經20分鐘添加Et₃N (76.97 g，106.0 mL，760.6 mmol)至N-(5-溴-3-乙炔基-吡嗪-2-基)-N-第三丁氧羰基-胺基甲酸第三丁酯(233.0 g，585.1 mmol)及N-[[4-[(Z)-C-氯-N-羥基-碳亞胺鹽基]苯基]甲基]-N-四氫吡喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯(269.8 g，731.4 mmol)於DCM (2.330 L)中之溶液中。在添加三乙胺期間，藉由於冰浴中冷卻混合物使放熱穩化，隨後使反應混合物逐漸升溫達至室溫，且在室溫下攪拌混合物隔夜。依序用水(1.5 L，3次)及鹽水洗滌反應混合物。經MgSO₄乾燥有機萃取物，過濾，且在真空中部分濃縮。添加庚烷(1.5 L)，且繼續濃縮，得到547.63 g黃橙色固體。

將542.12 g固體溶解於約2體積(1 L)乙酸乙酯中。將混合物內部地加熱至74-75°C，且攪拌直至全部固體進入溶液中。經由加料漏斗緩慢添加庚烷(3.2 L)至熱溶液中，將內部溫度保持於71°C與72°C之間。在添加結束時，用一些再結晶產物對暗棕色溶液進行種晶，且使反應混合物在無任何攪拌下冷卻至室溫以使O/N結晶。濾出固體，且用庚烷(2×250 mL)沖洗，隨後在真空中乾燥，得到307.38 g標題產物(72%)。¹H NMR (400.0 MHz, CDCl₃)；MS(ES+)。

方法6：

將N-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧羰基)胺基]-6-溴-吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-N-四氫吡喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯(303 g，414.7 mmol)及2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-吡啶基]丙腈(112.9 g，414.7 mmol)懸浮於MeCN (2 L)及H₂O (1 L)中。相繼添

加 Na_2CO_3 (414.7 mL, 2 M, 829.4 mmol)及 $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu})_3]_2$ (21.19 g, 41.47 mmol), 且用 N_2 將反應混合物脫氣1小時。將反應混合物置於氬氣氛圍下, 且在 70°C (阻斷溫度)下加熱4小時(內部溫度在 60°C 與 61°C 之間波動)。將反應物冷卻至室溫, 且在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物分配於 EtOAc (2 L)與水(500 mL)之間。用鹽水(500 mL)洗滌經合併之有機萃取物, 經由短矽藻土墊過濾, 且在減壓下將其濃縮至約3 L之體積。經 MgSO_4 乾燥溶液, 過濾, 且在真空中部分濃縮。添加 $i\text{PrOH}$ (1.5 L), 且在真空中移除溶劑, 得到呈淺棕色泡沫狀之所要產物(405 g)。

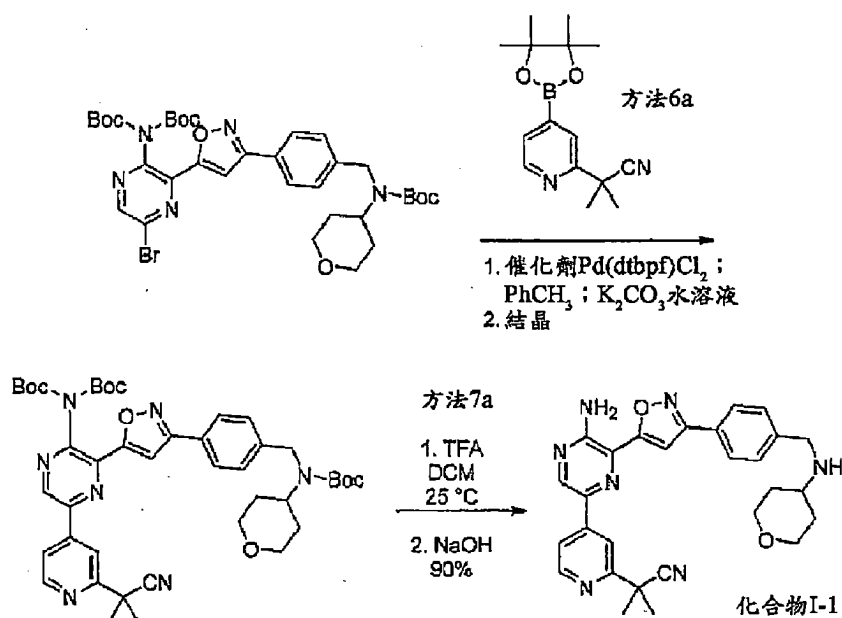
將400 g產物溶解於約5體積(2 L) $i\text{PrOH}$ 中, 且將混合物加熱至 80°C 直至全部固體進入溶液中。接種暗棕色溶液, 且使反應混合物緩慢冷卻至室溫隔夜。濾出固體, 且用 $i\text{PrOH}$ (2×250 mL)及石油醚(2×200 mL)沖洗。將所得固體於石油醚(2.5 L)中漿化, 濾出, 且在真空中乾燥。將所得固體溶解於 DCM (2.5 L)中, 且與30 g SPM32 (3-巰基丙基乙基硫化物矽石)一起緩慢攪拌1小時。經由氟羅里矽土(florisil)墊過濾矽石, 且用 DCM 沖洗。重複該程序兩次, 隨後在真空中濃縮 DCM 溶液, 得到238.02 g淡黃色固體。

方法7:

將 $\text{N}-[[4-[5-[3-[\text{雙(第三丁氧羰基)胺基]}-6-[2-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]]吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-\text{N}-四氫吡喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯$ (238 g, 299.0 mmol)溶解於 DCM (2.380 L)中。在室溫下經3分鐘添加 TFA (500 mL, 6.490 mol)。在室溫下攪拌反應混合物3.5小時。在減壓下濃縮反應混合物, 隨後與庚烷(2×300 mL)一起共沸。隨後將油狀物於絕對乙醇(2.5 L)中漿化, 且過濾。將固體溶解於乙醇(1.190 L)與水(1.190 L)之混合物中。添加碳酸鉀(124.0 g, 897.0 mmol)之水溶液(357.0 mL)至溶液中, 且在室溫下攪拌混合物隔夜。

濾出固體，用水(2.5 L)洗滌，且在真空中在50℃下乾燥，得到108.82 g呈黃色粉末狀之標題化合物(化合物I-1)。(73%)

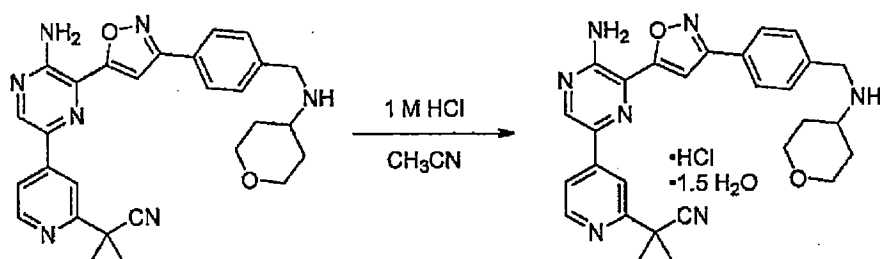
方法6a及7a



在20℃下攪拌N-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-溴-吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-N-四氫吡喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯(110.0 g, 151 mmol)、K₂CO₃ (41.6 g, 301 mmol)及2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-吡啶基]丙腈(41.0 g, 151 mmol)於甲苯(770 mL)及水(220 mL)中之混合物，且用N₂將其脫氣30分鐘。添加催化劑Pd(dtbpf)Cl₂ (1.96 g, 3.01 mmol)，且再將混合物脫氣10分鐘。在70℃下加熱混合物直至反應完全。將混合物冷卻至環境溫度，用水(220 mL)稀釋，且經由矽藻土床過濾。濃縮有機相以移除大部分溶劑。用*i*-PrOH (550 mL)稀釋濃縮物。攪拌所得懸浮液至少1小時，且隨後藉由過濾來收集固體，得到棕褐色粉末。將固體溶解於甲苯(990 mL)中，且在環境溫度下與Biotage MP-TMT樹脂(18.6 g)一起攪拌2小時。藉由過濾移除

樹脂。濃縮濾液，隨後用 *i*-PrOH (550 mL) 稀釋，且隨後將其再濃縮。添加 *i*-PrOH (550 mL) 且在環境溫度下攪拌1小時。將懸浮液冷卻至 5 °C，且藉由過濾來收集固體，隨後乾燥，得到呈奶油色粉末狀之 N-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-[2-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-N-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯(化合物 I-1) (81.9 g, 68% 產率, 98.7 面積% 純度, 藉由 HPLC 得知)。

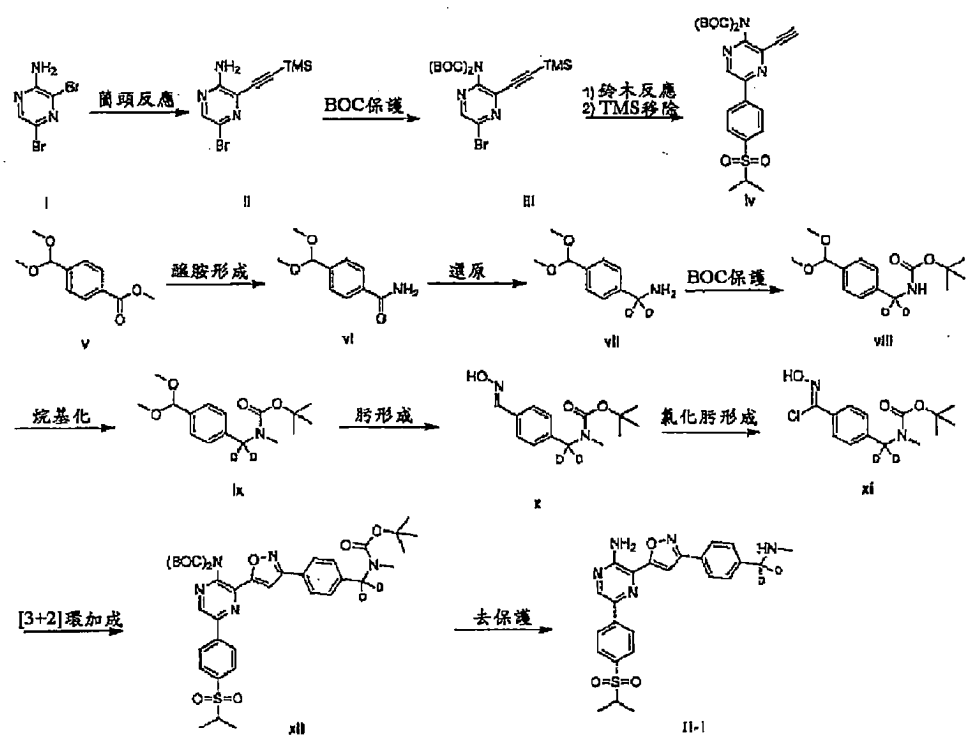
形式變化為化合物 I-1·HCl·1.5 H₂O



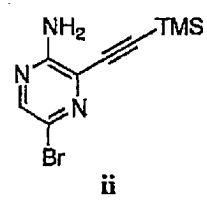
在環境溫度(20°C)下在配備有機械攪拌之燒瓶中攪拌 N-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-[2-(1-氰基-1-甲基-乙基)-4-吡啶基]吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-N-四氫哌喃-4-基-胺基甲酸第三丁酯(化合物 I-1) (36.0 g, 72.6 mmol) 於 CH₃CN (720 mL) 中之懸浮液。添加 1 M HCl 水溶液(72.6 mL, 72.6 mmol)。在環境溫度下攪拌懸浮液 20 小時。藉由過濾來收集固體。用 CH₃CN (3×50 mL) 洗滌濾餅，隨後在真空下在高濕度下乾燥 2 小時，得到呈黃色粉末狀之化合物 I-1-H·1.5 H₂O (30.6 g, 74% 產率, 98.8 面積% 純度, 藉由 HPLC 得知)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 (d, *J*=4.7 Hz, 2H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16-8.03 (m, 3H), 7.84 (t, *J*=4.1 Hz, 3H), 7.34 (br s, 2H), 4.40-4.18 (m, 2H), 3.94 (dd, *J*=11.2, 3.9 Hz, 2H), 3.32 (t, *J*=11.2 Hz, 3H), 2.17- 2.00 (m, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.75 (dd, *J*=12.1, 4.3

Hz, 2H)。

實例2：合成3-[3-[4-[二氬(甲胺基)甲基]苯基]異噁唑-5-基]-5-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-胺(化合物II-1)



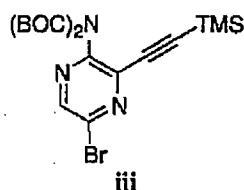
步驟1：5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺



逐滴添加(三甲基矽烷基)乙炔(1.845 g，2.655 mL，18.78 mmol)至3,5-二溴吡嗪-2-胺(化合物i) (5 g，19.77 mmol)於DMF (25 mL)中之溶液中。隨後添加三乙胺(10.00 g，13.77 mL，98.85 mmol)、碘化銅(I)(451.7 mg，2.372 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (1.142 g，0.9885 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液30分鐘。用EtOAc及水稀釋反應混合物，且分離各層。用EtOAc進一步萃取水層，且用水洗滌經合併之有機層，乾燥

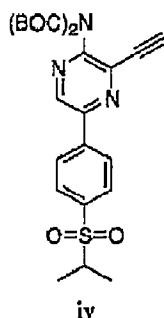
(MgSO₄), 且在真空中濃縮。藉由管柱層析, 用15% EtOAc/石油醚溶離來純化殘餘物, 得到呈黃色固體狀之產物(3.99 g, 75%產率)。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 0.30 (9H, s), 8.06 (1H, s); MS (ES+) 271.82。

步驟2：N-第三丁氧基羰基-N-[5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯



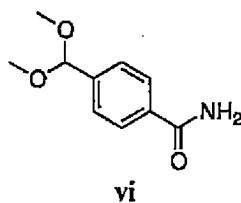
將5-溴-3-(2-三甲基矽烷基乙炔基)吡嗪-2-胺(2.85 g, 10.55 mmol)溶解於DCM (89.06 mL)中, 且相繼用Boc酐(6.908 g, 7.272 mL, 31.65 mmol)及DMAP (128.9 mg, 1.055 mmol)處理。在環境溫度下攪拌反應物2小時。隨後用DCM及NaHCO₃稀釋混合物, 且分離各層。用DCM進一步萃取水層, 乾燥(MgSO₄), 過濾, 且在真空中濃縮。藉由管柱層析用二氯甲烷溶離來純化所得殘餘物, 得到呈無色油狀之所要產物(4.95 g, 99%產率)。¹H NMR (400.0 MHz, DMSO) δ 0.27 (9H, s), 1.42 (18H, s), 8.50 (1H, s); MS (ES+) 472.09。

步驟3：N-(3-乙炔基-5-(4-(異丙磺醯基)苯基)吡嗪-2-基)N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯



將*N*-[5-溴-3-(2-三甲基矽烷基乙炔基)吡嗪-2-基]-*N*-第三丁氧羰基胺基甲酸第三丁酯(3 g, 6.377 mmol)及(4-異丙磺醯基苯基)酰胺(1.491 g, 6.536 mmol)溶解於MeCN/水(60/12 mL)中。添加K₃PO₄ (2.706 g, 12.75 mmol), 且用氮氣流將反應混合物脫氣(5個循環)。添加Pd[P(tBu)₃]₂ (162.9 mg, 0.3188 mmol), 且在室溫下攪拌所得混合物1小時。在4°C下將反應混合物快速傾入乙酸乙酯(500 mL)、水(90 mL)及1%偏亞硫酸氫鈉水溶液之混合物中, 充分振盪, 且分離各層。經MgSO₄乾燥有機溶離份, 過濾, 且用預吸附於矽膠上之3-巰基丙基乙基硫化物/矽石(0.8 mmol/g, 1 g)處理濾液, 隨後藉由於矽膠上管柱層析, 用30-40% EtOAc/石油醚溶離來純化。在真空中濃縮溶劑, 留下呈黃色黏性油狀之產物, 用石油醚濕磨該產物, 得到呈米色晶體狀之產物(1.95 g, 61%產率); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.20 (m, 6H), 1.39 (s, 18H), 3.50 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.46 (m, 2H)及9.37 (s, 1H)。

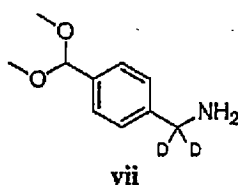
步驟4：4-(二甲氧基甲基)苯甲醯胺



在110°C下在密封管中加熱4-(二甲氧基甲基)苯甲酸甲酯(3.8 g, 18.08 mmol)及7 M NH₃於MeOH (30 mL, 7 M, 210.0 mmol)中之混合物22小時。添加另一份7 M NH₃之MeOH (20 mL, 7 M, 140.0 mmol)溶液, 且在135°C下加熱反應物23小時。將反應物冷卻至環境溫度, 且在真空中移除溶劑。使殘餘物再接受反應條件(在115°C下, 7 M NH₃之MeOH (30 mL, 7 M, 210.0 mmol)溶液)又16小時。在真空中移除溶劑, 且在Et₂O中濕磨殘餘物。藉由過濾來分離所得沈澱物, 得到

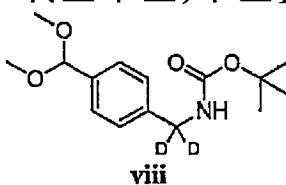
呈白色固體狀之副標題化合物(590 mg, 17%產率)。藉由管柱層析 (ISCO Companion, 40 g 管柱, 用 0 至 100% EtOAc/石油醚至 10% MeOH/EtOAc 溶離, 裝載於 EtOAc/MeOH 中) 來純化濾液, 得到另一份呈白色固體狀之副標題產物(225 mg, 6%產率)。總分離(815 mg, 23%產率); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.26 (s, 6H), 5.44 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.84 - 7.91 (m, 2H) 及 7.98 (s, 1H) ppm; MS (ES+) 196.0。

步驟5：二氘-[4-(二甲氧基甲基)苯基]甲胺



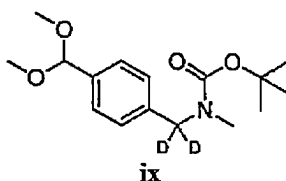
在 0°C 下在氮氣氛圍下逐滴添加 LiDH_4 (12.52 mL, 1 M, 12.52 mmol) 至 4-(二甲氧基甲基)苯甲醯胺(815 mg, 4.175 mmol) 於 THF (20 mL) 中之攪拌溶液中。在回流下加熱反應物 16 小時, 隨後將其冷卻至環境溫度。藉由依序添加 D_2O (1 mL)、15% NaOH 之 D_2O (1 mL) 溶液及 D_2O (4 mL) 來淬滅反應。藉由過濾移出所得固體, 且用 EtOAc 洗滌。在真空中濃縮濾液, 且藉由與甲苯($\times 3$)共沸蒸餾來乾燥殘餘物, 得到呈黃色油狀之副標題化合物(819 mg), 其不經進一步純化即使用; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.23 (s, 6H), 5.36 (s, 1H) 及 7.30 - 7.35 (m, 4H) ppm; MS (ES+) 167.0。

步驟6：N-[二氘-[4-(二甲氧基甲基)苯基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



在0°C下添加Et₃N (633.7 mg, 872.9 µL, 6.262 mmol)至二氘-[4-(二甲氧基甲基)苯基]甲胺(765 mg, 4.175 mmol)於THF (15 mL)中之攪拌懸浮液中。在此溫度下攪拌反應物30分鐘，隨後逐份添加Boc₂O (956.8 mg, 1.007 mL, 4.384 mmol)。使反應物升溫至環境溫度，且攪拌18小時。在真空中移除溶劑，且藉由管柱層析(ISCO Companion, 120 g管柱，用0至50% EtOAc/石油醚溶離，裝載於DCM中)來純化殘餘物，得到呈無色油狀之副標題產物(1.04 g, 88%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.40 (s, 9H), 3.23 (s, 6H), 5.36 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 2H)及7.38 (s, 1H) ppm。

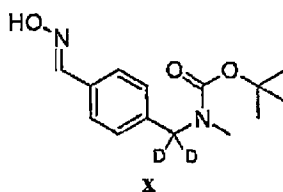
步驟7：N-[二氘-[4-(二甲氧基甲基)苯基]甲基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯



在-78°C下逐滴添加LiHMDS (1 M THF溶液)(1.377 mL, 1 M, 1.377 mmol)至N-[二氘-[4-(二甲氧基甲基)苯基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(300 mg, 1.059 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中。在此溫度下攪拌溶液10分鐘，隨後逐滴添加碘甲烷(225.4 mg, 98.86 µL, 1.588 mmol)，且使混合物歷時1小時升溫至環境溫度。將反應物再次冷卻至-78°C，且添加LiHMDS (1 M THF溶液)(635.4 µL, 1 M, 0.6354 mmol)。10分鐘之後，添加碘甲烷(105.2 mg, 46.14 µL, 0.7413 mmol)，且使反應物歷時6小時升溫至環境溫度。用EtOAc稀釋混合物，且用NaHCO₃飽和水溶液(×2)、鹽水(×1)洗滌有機層，乾燥

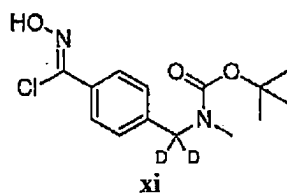
(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析 (ISCO Companion，24 g管柱，用0至30% EtOAc/石油醚溶離，裝載於DCM中)來純化殘餘物，得到呈無色油狀之副標題產物(200 mg，63%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.41 (d, J=27.7 Hz, 9H), 2.76 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 5.37 (s, 1H), 7.23 (d, J=7.9 Hz, 2H)及7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H) ppm。

步驟8：*N*-[二氘-[4-[羥亞胺基甲基]苯基]甲基]-*N*-(甲基)胺基甲酸第三丁酯



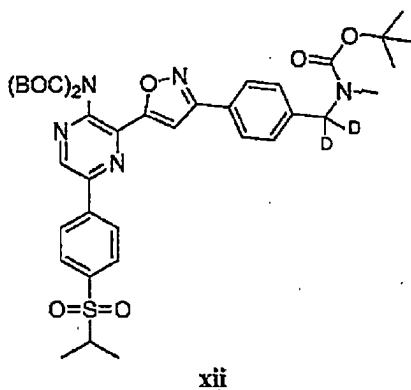
添加羥胺鹽酸鹽(51.15 mg，0.7361 mmol)至*N*-[二氘-[4-(二甲氧基甲基)苯基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(199 mg，0.6692 mmol)於THF (10 mL)/水(1.000 mL)中之攪拌溶液中，且在環境溫度下攪拌反應物4小時。將反應物分配於DCM與鹽水之間，且分離各層。用DCM (×2)萃取水層，且用鹽水(×1)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之副標題化合物(180 mg，100%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.41 (d, J=24.6 Hz, 9H) 2.76 (s, 3H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H)及11.20 (s, 1H) ppm；MS (ES+) 211.0 (M-Boc)。

步驟9：*N*-[[4-[氯-*N*-羥基-碳亞胺基]苯基]-二氘-甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯



用NCS (89.24 mg, 0.6683 mmol)處理*N*-[二氘-[4-[羥亞胺基甲基]苯基]甲基]-*N*-(甲基)胺基甲酸第三丁酯(178 mg, 0.6683 mmol)之DMF (2 mL)溶液，且使反應物升溫至65℃持續1小時。將反應物冷卻至環境溫度，且用水稀釋。用EtOAc (×2)萃取混合物，且用鹽水(×4)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之副標題化合物(188 mg, 94%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.42 (d, J=24.7 Hz, 9H), 2.78 (s, 3H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.2 Hz, 2H)及12.36 (s, 1H) ppm。

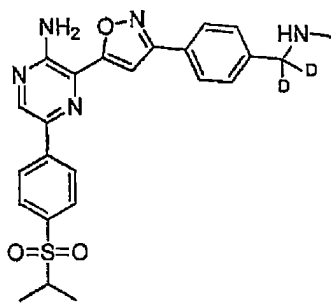
步驟10：*N*-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]-二氘-甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯



逐滴添加Et₃N (36.31 mg, 50.01 μL, 0.3588 mmol)至*N*-第三丁氧基羰基-*N*-[3-乙炔基-5-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(150 mg, 0.2990 mmol)及*N*-[[4-[氯-*N*-羥基-碳亞胺醯基]苯基]-二氘-甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯(89.93 mg,

0,2990 mmol)於無水THF (3 mL)中之攪拌溶液中，且在65°C下加熱反應混合物3小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，且用EtOAc/鹽水稀釋。添加水直至水層變得透明，且分離各層。用EtOAc (×1)萃取水層，且用鹽水(×1)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(ISCO Companion, 40 g管柱，用0至30% EtOAc/石油醚溶離，裝載於DCM中)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之副標題產物(134 mg, 59%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.22 (d, J=6.8 Hz, 6H) 1.32 (s, 18H), 1.43 (d, J=23.1 Hz, 9H), 2.82 (s, 3H), 3.56 (五重峰, 1H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 3H), 8.02 - 8.03 (m, 3H), 8.06 - 8.11 (m, 2H), 8.62 - 8.67 (m, 2H)及9.51 (s, 1H) ppm；MS (ES⁺) 666.2 (M-Boc)。

步驟11：3-[3-[4-[二氘(甲胺基)甲基]苯基]異噁唑-5-基]-5-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-胺(化合物II-1)

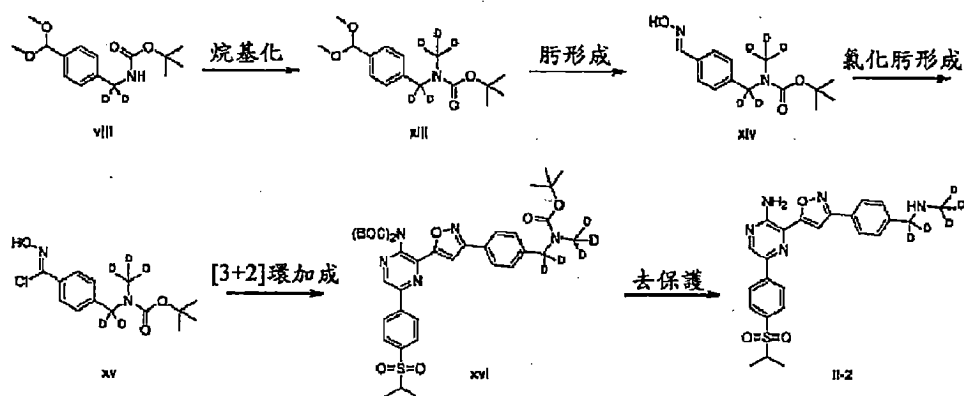


II-1

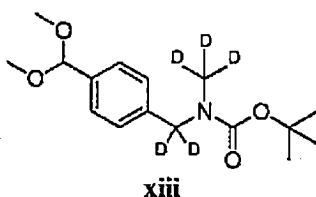
添加3 M HCl之MeOH (1.167 mL, 3 M, 3.500 mmol)溶液至N-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]-二氘-甲基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(134 mg, 0.1750 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中，且在回流下加熱反應物16小時。將反應物冷卻至環境溫度，且藉由過濾來分離所得沈澱物，且在40°C下在真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物之二鹽酸。

鹽(58.8 mg, 62%產率); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.20 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 2.60 (t, $J=5.4$ Hz, 3H), 3.48 (七重峰, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.22 (br s, 2H), 7.69 - 7.75 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.92 - 7.99 (m, 2H), 8.08 - 8.15 (m, 2H) 8.37 - 8.42 (m, 2H), 8.97 (s, 1H)及9.10 (d, $J=5.8$ Hz, 2H) ppm; MS (ES⁺) 466.2。

實例3：合成3-[3-[4-[二氘-(三氘甲基)甲基]苯基]異噁唑-5-基]-5-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-胺(化合物II-2)



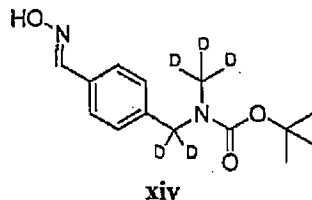
步驟1：N-[二氘-[4-(二甲氧基甲基)苯基]甲基]-N-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯



在 -78°C 下逐滴添加LiHMDS (1 M THF溶液)(1.181 mL, 1 M, 1.181 mmol)至N-[二氘-[4-(二甲氧基甲基)苯基]甲基]胺基甲酸第三丁酯(300 mg, 1.059 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中。在此溫度下攪拌溶液30分鐘，隨後逐滴添加三氘(碘)甲烷(198.0 mg, 84.98 μL ,

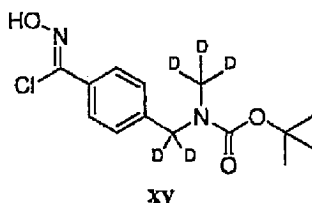
1.366 mmol)，且使混合物歷時21小時升溫至環境溫度。將反應物再次冷卻至 -78°C ，且添加另一份LiHMDS (1 M THF溶液)(635.4 μL ，1 M, 0.6354 mmol)。15分鐘之後，再添加三氘(碘)甲烷(76.75 mg，32.94 μL ，0.5295 mmol)，且使反應物歷時5小時升溫至環境溫度。用EtOAc稀釋混合物，且用 NaHCO_3 飽和水溶液($\times 2$)、鹽水($\times 1$)洗滌有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(ISCO Companion，24 g管柱，用0至30% EtOAc/石油醚溶離，裝載於DCM中)來純化殘餘物，得到呈無色油狀之副標題產物(213 mg，67%產率)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.36 - 1.42 (m, 9H) 3.22 (s, 6H), 5.35 (s, 1H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)及7.35 (d, $J=7.7$ Hz, 2H) ppm。

步驟2：*N*-[二氘-[4-[羥亞胺基甲基]苯基]甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯



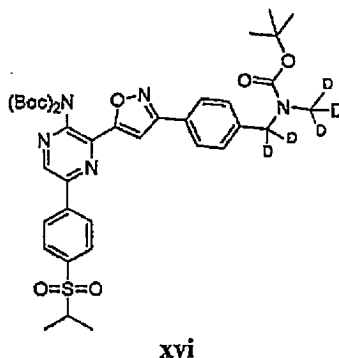
添加羥胺鹽酸鹽(53.95 mg，0.7763 mmol)至*N*-[二氘-[4-(二甲氧基甲基)苯基]甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯(212 mg，0.7057 mmol)於THF (10 mL)/水(1.000 mL)中之攪拌溶液中，且在環境溫度下攪拌反應物22小時。將反應物分配於DCM與鹽水之間，且分離各層。用DCM ($\times 2$)萃取水層，且用鹽水($\times 1$)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(MgSO_4)，過濾，且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之副標題化合物(190 mg，100%產率)； ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.41 (d, $J=24.2$ Hz, 9H), 7.25 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H)及11.20 (s, 1H) ppm。

步驟3：*N*-[4-[氯-*N*-羥基-碳亞胺鹽基]苯基]-二氘-甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯



用NCS (94.19 mg, 0.7054 mmol)處理*N*-[二氘-[4-[羥亞胺基甲基]苯基]甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯(190.0 mg, 0.7054 mmol)之DMF (2 mL)溶液，且使反應物升溫至65℃持續1小時。將反應物冷卻至環境溫度，且用水稀釋。用EtOAc (×2)萃取混合物，且用鹽水(×4)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之副標題化合物(198 mg, 93%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.41 (d, *J*=26.0 Hz, 9H), 7.32 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=8.2 Hz, 2H)及12.36 (s, 1H) ppm。

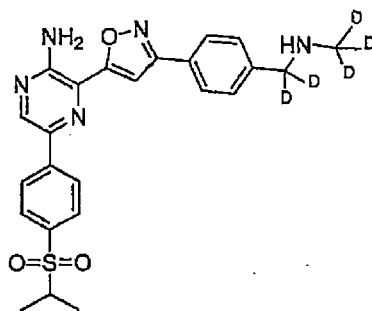
步驟4：*N*-[[4-[5-3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-(4-異丙磺鹽基苯基)吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]-二氘-甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯



逐滴添加Et₃N (36.31 mg, 50.01 μL, 0.3588 mmol)至*N*-第三丁氧

基羰基-*N*-[3-乙炔基-5-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(150 mg, 0.2990 mmol)及*N*-[[4-[氯-*N*-羥基-碳亞胺醯基]苯基]-二氘-甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯(90.84 mg, 0.2990 mmol)於無水THF (3 mL)中之攪拌溶液中，且在65℃下加熱反應混合物3.5小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，且用EtOAc/鹽水稀釋。添加水直至水層變得透明，且分離各層。用EtOAc (×1)萃取水層，且用鹽水(×1)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(ISCO Companion, 40 g管柱，用0至35% EtOAc/石油醚溶離，裝載於DCM中)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之副標題產物(158 mg, 69%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.22 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.44 (d, J=22.0 Hz, 9H), 3.56 (dt, J=13.5, 6.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 3H), 8.02 (d, J=6.9 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.65 (d, J=8.8 Hz, 2H)及9.51 (s, 1H) ppm；MS (ES+) 669.3 (M-Boc)。

步驟5：3-[3-[4-[二氘-(三氘甲胺基)甲基]苯基]異噁唑-5-基]-5-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-胺(化合物II-2)

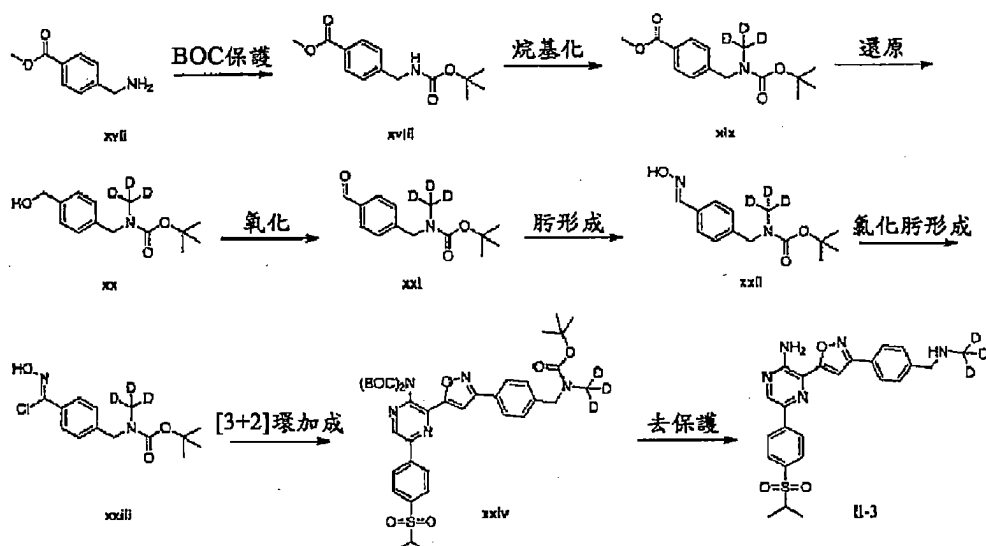


II-2

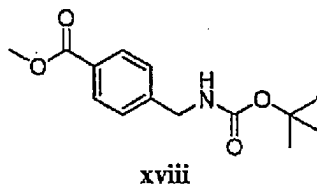
添加3 M HCl之MeOH (1.361 mL, 3 M, 4.084 mmol)溶液至*N*-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]-二氘-甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯(157 mg, 0.2042 mmol)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中，且在回流下加熱

反應物16小時。將反應物冷卻至環境溫度，且藉由過濾來分離所得沈澱物，且在40°C下在真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物之二鹽酸鹽(72.5 mg, 66%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.20 (d, J=6.8 Hz, 6H), 3.48 (dq, J=13.6, 6.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.68 - 7.78 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.91 - 7.99 (m, 2H), 8.08 - 8.13 (m, 2H), 8.36 - 8.42 (m, 2H), 8.96 (s, 1H)及9.14 (s, 2H) ppm；MS (ES+) 469.1。

實例4：合成5-(4-異丙磺醯基苯基)-3-[3-[4-[(三氘甲胺基)甲基]苯基]異噁唑-5-基]吡嗪-2-胺(化合物II-3)



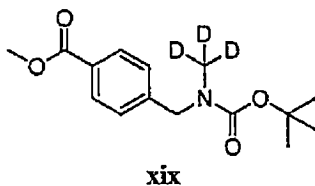
步驟1：4-[(第三丁氧羰基胺基)甲基]苯甲酸甲酯



在0°C下添加Et₃N (1.882 g, 2.592 mL, 18.60 mmol)至4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯(鹽酸(1)) (1.5 g, 7.439 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌

懸浮液中。在此溫度下攪拌反應物30分鐘，隨後逐份添加 Boc_2O (1.705 g, 1.795 mL, 7.811 mmol)。使反應物升溫至環境溫度，且攪拌18小時。用EtOAc稀釋混合物。用1 M HCl水溶液($\times 2$)、 NaHCO_3 飽和水溶液($\times 2$)及鹽水($\times 1$)洗滌有機層。乾燥(MgSO_4)有機層，過濾，且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之副標題化合物(1.93 g, 98%產率)，其不經進一步純化即使用； ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.40 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.20 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J=6.1$ Hz, 1H)及7.92 (d, $J=8.2$ Hz, 2H) ppm；MS (ES+) 251.1 (M-Me)。

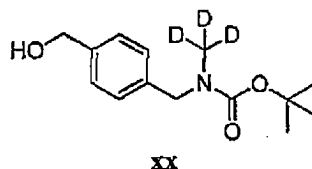
步驟2：4-[[第三丁氧羰基(三氘甲基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯



在 -78°C 下逐滴添加LiHMDS (1 M THF溶液)(8.112 mL, 1 M, 8.112 mmol)至4-[(第三丁氧羰基胺基)甲基]苯甲酸甲酯(1.93 g, 7.275 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中。在此溫度下攪拌溶液30分鐘，隨後逐滴添加三氘(碘)甲烷(1.360 g, 9.385 mmol)，且使混合物歷時3小時升溫至環境溫度。將反應物冷卻至 -78°C ，且添加另一份LiHMDS (1 M THF溶液)(2.182 mL, 1 M, 2.182 mmol)。10分鐘之後，添加另一份三氘(碘)甲烷(527.4 mg, 3.638 mmol)，且使反應物歷時17小時升溫至環境溫度。用EtOAc稀釋混合物，且用 NaHCO_3 飽和水溶液($\times 2$)、鹽水($\times 1$)洗滌有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(ISCO Companion, 120 g管柱，用0至30% EtOAc/石油醚溶離，裝載於DCM中)來純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之副標題產物

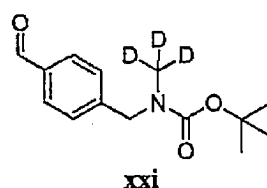
(1.37 g, 67%產率); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.38 (d, $J=44.2$ Hz, 9H), 3.83 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)及7.94 (d, $J=8.1$ Hz, 2H) ppm; MS (ES+) 268.1 (M-Me)。

步驟3：*N*-[[4-($^2\text{H}_3$ 羥甲基)苯基]甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯



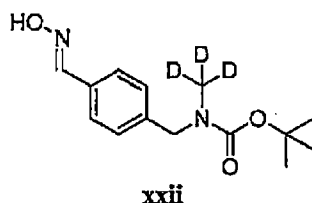
添加 LiBH_4 (158.5 mg, 7.278 mmol)至4-[[第三丁氧羰基(三氘甲基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯(1.37 g, 4.852 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中，且使反應物升溫至 85°C 持續15小時。添加另一份 LiBH_4 (158.5 mg, 7.278 mmol)，且再在 65°C 下攪拌反應物7小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，隨後將其傾至碎冰上且同時攪拌，逐滴添加1 M HCl直至觀測不到發泡。攪拌混合物10分鐘，隨後添加 NaHCO_3 飽和水溶液直至混合物為pH 8。用EtOAc ($\times 3$)萃取水層，且乾燥(MgSO_4)經合併之有機萃取物，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(ISCO Companion, 120 g管柱，用0至100% EtOAc/石油醚溶離，裝載於DCM中)來純化殘餘物，得到呈無色油狀之副標題產物(1.03 g, 84%產率); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.42 (d, $J=14.6$ Hz, 9H), 4.35 (s, 2H), 4.48 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 5.15 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 2H)及7.30 (d, $J=7.7$ Hz, 2H) ppm; MS (ES+) 181.1 (M- O^tBu)。

步驟4：*N*-[(4-甲醯苯基)甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯



添加MnO₂ (5.281 g, 1.051 mmol, 60.75 mmol)至*N*-[[4-(羥甲基)苯基]甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯(1.03 g, 4.050 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中，且在環境溫度下攪拌反應物20小時。經由矽藻土墊過濾反應物，且用DCM洗滌。在真空中濃縮濾液，得到呈無色油狀之副標題化合物(891 mg, 88%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.40 (d, J=43.4 Hz, 9H), 4.48 (s, 2H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.91 (d, J=7.9 Hz, 2H)及10.00 (s, 1H), ppm。

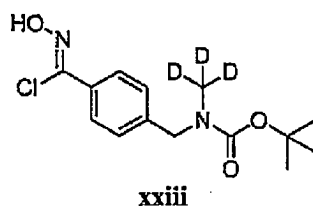
步驟5：*N*-[[4-[羥亞胺基甲基]苯基]甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯



添加羥胺(466.0 μL, 50% w/v, 7.054 mmol)至*N*-[(4-甲醯苯基)甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯(890 mg, 3.527 mmol)於乙醇(5 mL)中之攪拌溶液，且在環境溫度下攪拌反應混合物45分鐘。在真空中濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於水中，且用EtOAc (×3)萃取。用鹽水(×1)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮。自石油醚濕磨殘餘物，且藉由過濾來分離沈澱物，得到呈白色固體狀之副標題產物(837 mg, 89%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.41 (d, J=25.8 Hz, 9H), 4.38 (s, 2H), 7.24 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H)及11.20 (s, 1H) ppm；MS (ES+) 212.0 (M-^tBu)。

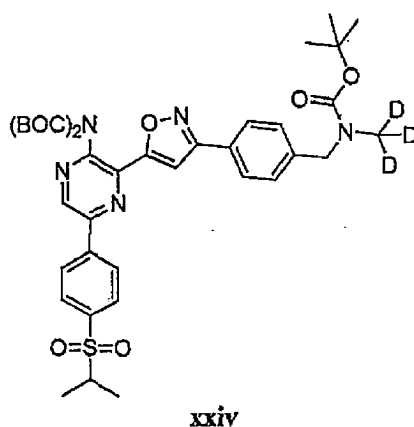
步驟6：*N*-[[4-[氯-*N*-羥基-碳亞胺基]苯基]甲基]-*N*-(三氘甲基)

胺基甲酸第三丁酯



用NCS (124.9 mg, 0.9351 mmol)處理*N*-[[4-[羥亞胺基甲基]苯基]甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯(250 mg, 0.9351 mmol)之DMF (2.5 mL)溶液，且使反應物升溫至65℃持續1小時。將反應物冷卻至環境溫度，且用水稀釋。用EtOAc (×2)萃取混合物，且用鹽水(×4)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之副標題化合物(259 mg, 92%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.41 (d, *J*=29.6 Hz, 9H), 4.42 (s, 2H), 7.31 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=8.0 Hz, 2H)及12.38 (s, 1H), ppm。

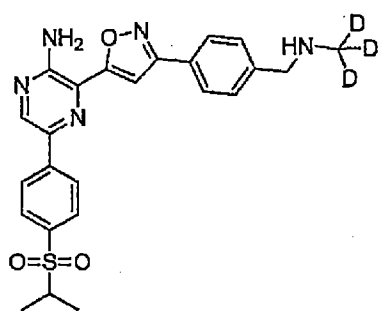
步驟7：*N*-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯



逐滴添加Et₃N (48.41 mg, 66.68 μL, 0.4784 mmol)至*N*-第三丁氧

基羰基-*N*-[3-乙炔基-5-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(200 mg, 0.3987 mmol)及*N*-[[4-[氯-*N*-羥基-碳亞胺醯基]苯基]甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯(120.3 mg, 0.3987 mmol)於無水 THF (5 mL)中之攪拌溶液中，且在65°C下加熱反應混合物2.5小時。將反應混合物冷卻至環境溫度，且用EtOAc/鹽水稀釋。添加水直至水層變得透明，且分離各層。用EtOAc (×1)萃取水層，且用鹽水(×1)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(ISCO Companion, 40 g管柱，用0至20% EtOAc/石油醚溶離，裝載於DCM中)來純化殘餘物，得到呈白色固體狀之副標題產物(213.5 mg, 70%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.22 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.31 (s, 18H), 1.43 (d, *J*=26.2 Hz, 9H), 3.51 - 3.60 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 7.42 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, *J*=5.2 Hz, 3H), 8.08 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.65 (d, *J*=8.6 Hz, 2H)及9.52 (s, 1H) ppm；MS (ES+) 667.4 (M-Boc)。

步驟8：5-(4-異丙磺醯基苯基)-3-[3-[4-[(三氘甲基)胺基]甲基]苯基]異噁唑-5-基]吡嗪-2-胺(化合物II-3)

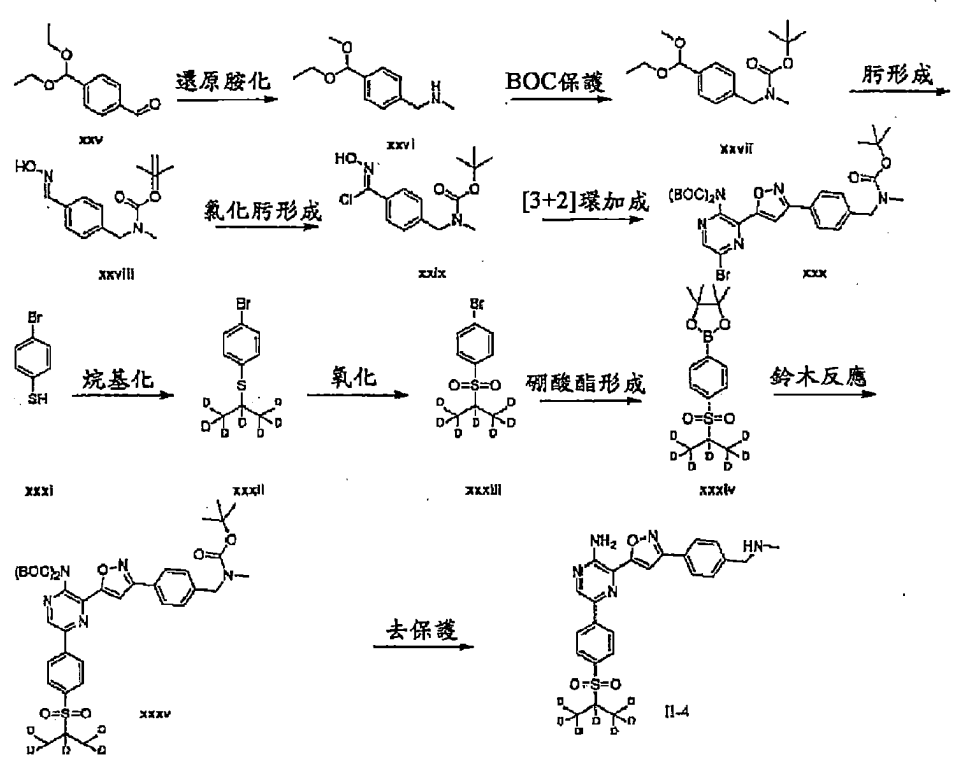


II-3

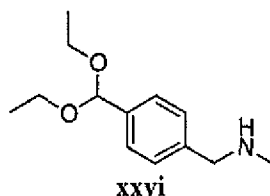
添加3 M HCl之MeOH (1.5 mL, 3 M, 4.500 mmol)溶液至*N*-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-*N*-(三氘甲基)胺基甲酸第三丁酯(213 mg,

0.2777 mmol)於DCM (6 mL)中之攪拌溶液中，且在回流下加熱反應物15小時。添加另一份3 M HCl之MeOH (0.5 mL，3 M，1.500 mmol)溶液，且再在回流下加熱反應物7小時。將反應物冷卻至環境溫度，且藉由過濾來分離所得沈澱物，且在40℃下在真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物之二鹽酸鹽(97.6 mg，65%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.20 (d, J=6.8 Hz, 6H), 3.47 (tt, J=14.0, 6.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.25 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.11(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.39 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.97 (s, 1H)及9.11 (s, 2H) ppm；MS (ES+) 467.2。

實例5：合成3-[3-[4-(甲胺基甲基]苯基]異噁唑-5-基]-5-[4-[1,2,2,2-四氘-1-(四氘甲基)乙基]磺醯基苯基]吡嗪-2-胺(化合物II-4)

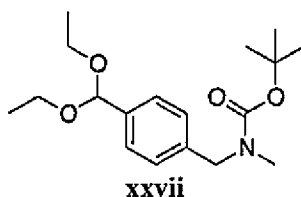


步驟1：1-[4-(二乙氧基甲基)苯基]-N-甲基-甲胺



用甲醇(1.000 L)稀釋2 M甲胺之MeOH (288.1 mL, 576.2 mmol)溶液，且在約20℃下攪拌。經1分鐘逐滴添加4-(二乙氧基甲基)苯甲醛(100 g, 480.2 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應物1.25小時。經20分鐘逐份添加硼氫化鈉(29.07 g, 30.76 mL, 768.3 mmol)，同時用冰水浴將溫度維持於20與30℃之間。在環境溫度下攪拌反應溶液隔夜，隨後藉由歷時20分鐘逐滴添加NaOH (960.4 mL, 1.0 M, 960.4 mmol)來淬滅。攪拌反應物30分鐘，且在真空中濃縮以移除MeOH。用MTBE (1.200 L)分配反應物，且分離各相。用水(300.0 mL)洗滌有機相，乾燥(Na₂SO₄)，且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀之標題化合物(102.9 g, 96%產率)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.45 - 3.65 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 7.32 (d, 2H)及7.44 (d, 2H) ppm。

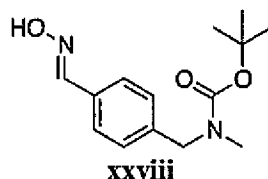
步驟2：*N*-[[4-(二乙氧基甲基)苯基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯



1 L之玻璃夾套反應器安裝有頂置式攪拌器、熱電偶及冷卻器。在18℃下攪拌1-[4-(二乙氧基甲基)苯基]-*N*-甲基-甲胺(80.0 g, 358.2 mmol)於DCM (480.0 mL)中之溶液。經10分鐘添加Boc酐(79.75 g, 83.95 mL, 365.4 mmol)於DCM (160.0 mL)中之溶液，且在20-25℃下

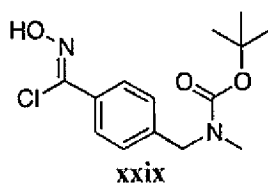
攪拌溶液隔夜。過濾反應混合物，用DCM (3×50 mL)沖洗，且在真空中濃縮濾液，得到呈淺黃色液體狀之標題化合物(116.6 g，定量產率)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, 6H), 1.49 - 1.54 (2 x s, 9H), 2.78 - 2.83 (2 x s, 3H), 3.50 - 3.66 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 7.22 (d, 2H)及7.45 (d, 2H) ppm。

步驟3：N-[[4-[羥亞胺基甲基]苯基]甲基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯



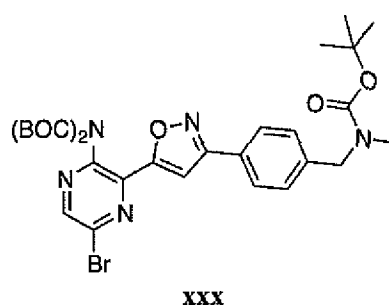
在8-10℃下在1 L之玻璃夾套反應器中攪拌N-[[4-(二乙氧基甲基)苯基]甲基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(50.0 g，154.6 mmol)於2-MeTHF (400.0 mL)及Na₂SO₄ (100.0 mL，10% w/v，70.40 mmol)中之兩相溶液。添加羥胺鹽酸鹽(46.38 mL，5.0 M，231.9 mmol)，且在30℃下攪拌兩相溶液16小時。用MTBE (200.0 mL)稀釋反應物，且分離各層。用水(200.0 mL)洗滌有機相，乾燥(Na₂SO₄)，過濾，且在真空中濃縮。用庚烷(200.0 mL)稀釋殘餘物，且在環境溫度下攪拌所得懸浮液30分鐘。藉由過濾來收集固體，得到呈白色固體狀之標題化合物(36.5 g，89%產率)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (s, 9H), 2.88 (br s, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.52 (d, 2H)及8.15 (s, 1H) ppm。

步驟4：N-[[4-[氯-N-羥基-碳亞胺基]苯基]甲基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯



在環境溫度下攪拌*N*-[[4-[羥亞胺基甲基]苯基]甲基]-*N*-~~甲基~~-胺基甲酸第三丁酯(100 g, 378.3 mmol)於乙酸異丙酯(1.000 L)中之懸浮液。添加*N*-氯丁二醯亞胺(53.04 g, 397.2 mmol)，且在環境溫度下攪拌16小時。用水(500.0 mL)分配反應物，且分離各相。用水(500.0 mL) (2x)洗滌有機相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且在真空中濃縮以移除大部分溶劑。添加庚烷(1.000 L)，且在真空中濃縮混合物以移除大部分溶劑。添加庚烷(1.000 L)，且藉由過濾來分離所得沈澱物。用庚烷(500 mL)洗滌濾餅，且風乾，得到呈灰白色粉末狀之標題化合物(105.45 g, 93%產率)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (2 x s, 9H), 2.90 (2 x s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.77 (d, 2H)及8.82 (s, 1H) ppm。

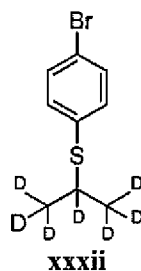
步驟5：*N*-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-溴-吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-*N*-~~甲基~~-胺基甲酸第三丁酯



在環境溫度下攪拌*N*-[[4-[氯-*N*-羥基-碳亞胺基]苯基]甲基]-*N*-~~甲基~~-胺基甲酸第三丁酯(100.0 g, 334.7 mmol)及*N*-第三丁氧基羰基-*N*-[3-乙炔基-5-(4-異丙磺醯基苯基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(121.2 g, 304.3 mmol)於DCM (1.212 L)中之懸浮液。一次性添加三乙胺(33.87 g, 46.65 mL, 334.7 mmol)，且在環境溫度下攪拌反應物16

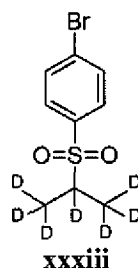
小時。用水(606.0 mL)分配反應物，且分離各相。用水(606.0 mL)洗滌有機相，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且在真空中濃縮至接近乾燥。添加庚烷(363.6 mL)，且將混合物濃縮至約300 mL。再添加庚烷(1.212 L)，且在攪拌下將混合物加熱至 90°C 。將混合物緩慢冷卻至環境溫度，且在此溫度下攪拌1小時。藉由過濾來分離所得沈澱物，且用庚烷(2×363.6 mL)洗滌濾餅，且風乾，得到呈米色固體狀之標題化合物(181.8 g，90%產率)； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 18H), 1.51 (s, 9H), 2.88 (2 x s, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.36 - 7.38 (m, 3H), 7.86 (d, 2H) 及 8.65 (s, 1H) ppm。

步驟6：1-溴-4-[1,2,2,2-四氘-1-(三氘甲基)乙基]硫基-苯



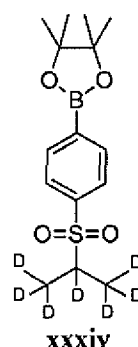
在 0°C 下逐份添加氫化鈉(246.5 mg，6.163 mmol)至4-溴基苯硫酚(化合物xxxii) (970.9 mg，5.135 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中。在此溫度下攪拌15分鐘之後，添加1,1,1,2,3,3,3-七氘-2-碘-丙烷(1 g，5.649 mmol)，且使反應物歷時18小時升溫至環境溫度。藉由添加水來淬滅反應，且攪拌混合物10分鐘。用乙醚($\times 3$)萃取混合物，且用水($\times 2$)、鹽水($\times 2$)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(MgSO_4)，過濾，且在真空中濃縮，得到副標題化合物，其假定為100%產率及純度、不進一步純化即直接使用； ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.25 - 7.37 (m, 2H)及7.48 - 7.55 (m, 2H) ppm。

步驟7：1-溴-4-[1,2,2,2-四氘-1-(三氘甲基)乙基]磺醯基-苯



在 0 °C 下逐份添加 mCPBA (2.875 g , 12.83 mmol) 至 1- 溴 -4-[1,2,2,2-四氘-1-(四氘甲基)乙基]磺基-苯(1.223 g , 5.134 mmol)於 DCM (20 mL)中之攪拌溶液中，且使反應物歷時 17 小時升溫至環境溫度。用 1 M NaOH 水溶液(×2)、Na₂S₂O₃ 飽和水溶液(×3)、鹽水(×1)洗滌混合物，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮。藉由管柱層析(ISCO Companion , 80 g 管柱，用 0 至 40% EtOAc/石油醚溶離，裝載於 DCM 中)來純化殘餘物，得到呈無色油狀之副標題化合物(1.19 g , 86% 產率)；¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.77 - 7.81 (m, 2H) 及 7.88 - 7.92 (m, 2H) ppm。

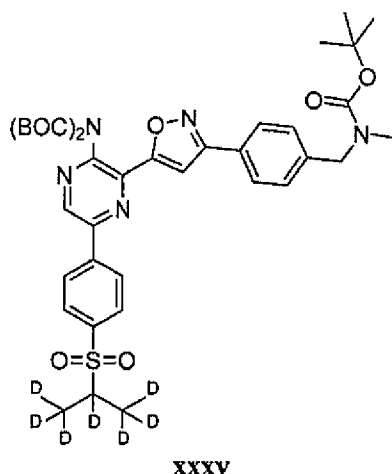
步驟 8：4,4,5,5-四甲基-2-[4-[1,2,2,2-四氘-1-(四氘甲基)乙基]磺醯基苯基]-1,3,2-二氧硼啉



添加 Pd(dppf)Cl₂.DCM (179.8 mg , 0.2202 mmol) 至 1- 溴 -4-[1,2,2,2-四氘-1-(四氘甲基)乙基]磺醯基-苯(1.19 g , 4.404 mmol)、雙

(二頻那醇根基)二硼(1.342 g, 5.285 mmol)及KOAc (1.296 g, 13.21 mmol)於二噁烷(10 mL)中之攪拌懸浮液中。經由5×氮氣/真空循環將反應物置於氮氣氛圍下，且在80℃下加熱混合物4.5小時。將反應物冷卻至環境溫度，且在真空中移除溶劑。將殘餘物分配於Et₂O與水之間，且分離各層。乾燥(MgSO₄)有機層，過濾，且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於30% EtOAc/石油醚(35 mL)中，且添加1.2 g Florosil。攪拌混合物30分鐘，隨後過濾，用其他等分試樣之30% EtOAc/石油醚(×3)洗滌固體。在真空中濃縮濾液，且自10% EtOAc/石油醚濕磨。藉由過濾來分離所得固體，用石油醚洗滌，且在真空中乾燥，得到呈灰白色固體之副標題化合物(1052.1 mg, 75%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.33 (s, 12H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H)及7.94 (d, J=8.4 Hz, 2H) ppm。

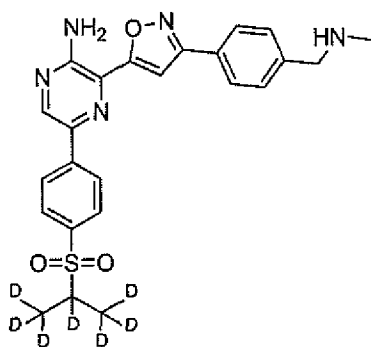
步驟9：*N*-[4-[5-[3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-[4-[1,2,2,2-四氘-1-(四氘甲基)乙基]磺醯基苯基]吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁酯



添加[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (106.8 mg, 0.1639 mmol)至4,4,5,5-四甲基-2-[4-[1,2,2,2-四氘-1-(三氘甲基)乙基]

磺醯基苯基]-1,3,2-二氧硼啉(1.3 g, 4.098 mmol)、N-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-溴-吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(2.707 g, 4.098 mmol)及K₂CO₃ (1.133 g, 8.200 mmol)於甲苯(9.100 mL)、EtOH (2.600 mL)及水(2.600 mL)中之混合物中，且用氮氣流將反應混合物脫氣(5個循環)。在75℃下加熱混合物1.5小時。將反應物冷卻至環境溫度，且添加水(5.2 mL)。攪拌之後，分離各層，且乾燥(Na₂SO₄)有機層，過濾，且在真空中濃縮。用IPA濕磨殘餘物，且藉由過濾來分離所得沈澱物，用IPA (3×4 mL)洗滌，且在50℃下在真空中乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.4 g, 76%產率)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 18H), 1.50 (s, 9H), 2.85 - 2.89 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.36 - 7.38 (m, 3H), 7.87 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.35 (d, 2H)及9.06 (s, 1H) ppm。

步驟10：3-[3-[4-(甲胺基甲基)苯基]異噁唑-5-基]-5-[4-[1,2,2,2-四氘-1-(三氘甲基)乙基]磺醯基苯基]吡嗪-2-胺(化合物II-4)

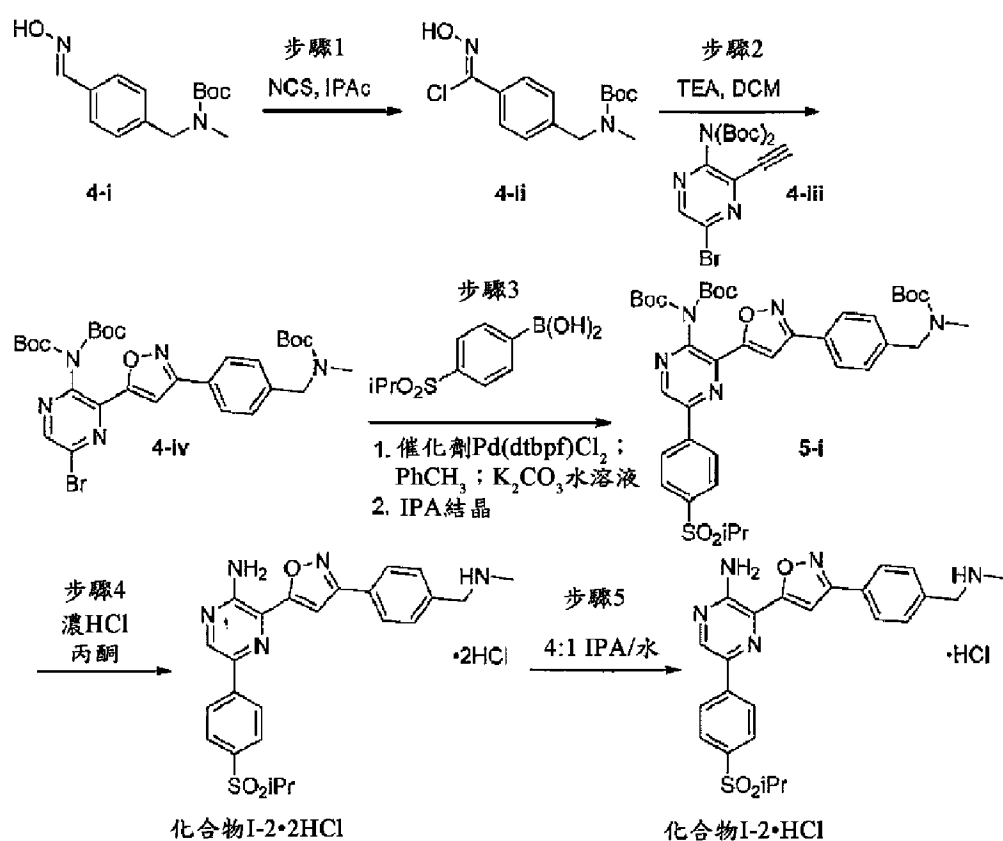


II-4

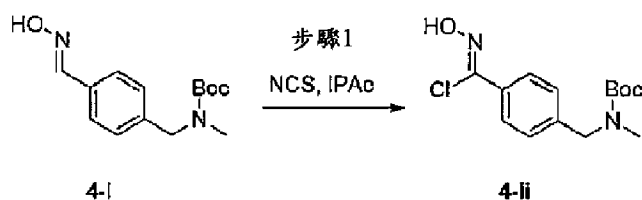
添加濃HCl (3.375 g, 2.812 mL, 37% w/w, 34.25 mmol)至N-[[4-[5-[3-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]-6-[4-[1,2,2,2-四氘-1-(四氘甲基)乙基]磺醯基苯基]吡嗪-2-基]異噁唑-3-基]苯基]甲基]-N-甲基-胺基甲酸第三丁酯(2.2 g, 2.854 mmol)於丙酮(28.60 mL)中之溶液中，且在回流下

加熱反應物7小時。將反應物冷卻至環境溫度，且藉由過濾來分離所得沈澱物，用丙酮(2×4.5 mL)洗滌，且在50 °C下在真空中乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物之二鹽酸鹽(1.42 g，92%產率)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.58 (t, 3H), 4.21 (t, 2H), 5.67 (br s, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.38 (d, 2H), 8.96 (s, 1H)及9.33 (br s, 2H) ppm；MS (ES+) 471.8。

實例6：合成5-(4-(第三丁磺醯基)苯基)-3-(3-(4-((甲胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-胺(化合物I-2)

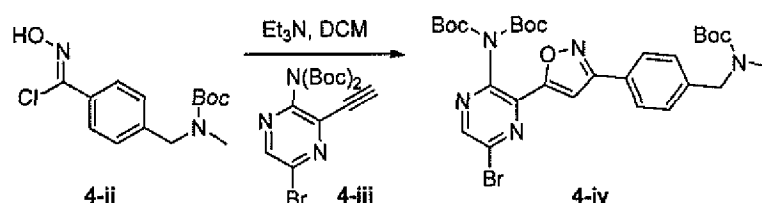


步驟1：製備化合物4-ii



在環境溫度下攪拌4-((羥亞胺基)甲基)苯甲基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(化合物**4-i**) (650 g, 2.46 mol)於乙酸異丙酯(6.5 L)中之懸浮液。添加N-氯丁二醯亞胺(361 g, 2.71 mol)，且將反應溫度維持於20-28℃下隔夜以確保完全反應。用水(3.25 L)及EtOAc (1.3 L)稀釋反應混合物，且分離各相。用水(2×3.25 L)洗滌有機相，乾燥(Na_2SO_4)，且濃縮至濕餅。用庚烷(9.1 L)稀釋濃縮物，移除約2 L溶劑，且隨後在環境溫度下攪拌2-20小時。藉由過濾來收集固體。用庚烷(2×975 mL)洗滌濾餅，且乾燥，得到呈無色粉末狀之化合物**4-ii** (692 g, 94%產率，99.2面積%純度，藉由HPLC得知)。

步驟2：製備(5-溴-3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(第三丁氧羰基)胺基甲酸第三丁酯(化合物4-iv**)**

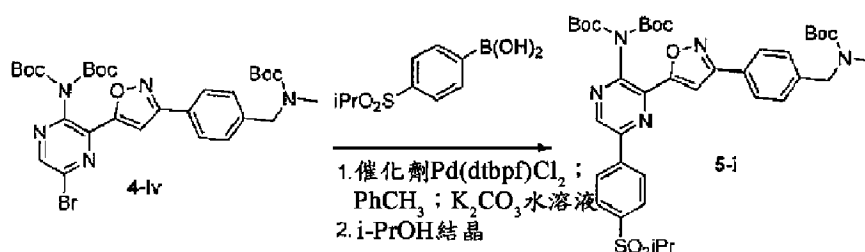


在環境溫度下攪拌N-(5-溴-3-乙炔基吡嗪-2-基)-N-第三丁氧羰基胺基甲酸第三丁酯(化合物**4-iii**)(1.59 kg, 3.99 mol)及4-(氯(羥亞胺基)甲基)苯甲基(四氫-2H-吡喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(1.31 kg, 4.39 mol, 1.10當量)於 CH_2Cl_2 (12.7 L)中之懸浮液。添加三乙胺(444 g, 611 mL, 4.39 mol)至懸浮液中，且將反應溫度維持於20-30℃之間持續20-48小時以確保完全反應。用水(8 L)稀釋反應混合物，且將其澈底混合，隨後分離各相。用水(8 L)洗滌有機相，乾燥(Na_2SO_4)，且隨後濃縮直至剩餘約1 L CH_2Cl_2 。用庚烷(3.2 L)稀釋濃縮物，且在40℃

/200托(torr)下將其再濃縮直至觀測不到餾出物。攪拌濃縮物，且用庚烷(12.7 L)進一步稀釋以使固體沈澱。攪拌懸浮液隔夜。藉由過濾來收集固體，用庚烷(2×3 L)洗滌，隨後乾燥，得到呈淺棕褐色粉末狀之**化合物4-iv**(2.42 kg，92%產率，100面積%純度，藉由HPLC得知)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.31 (m, 3H), 4.46 (br s, 2H), 2.84 (br d, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.44 (brs, 9H), 1.36 (s, 18H)。

步驟3：製備**化合物5-i**



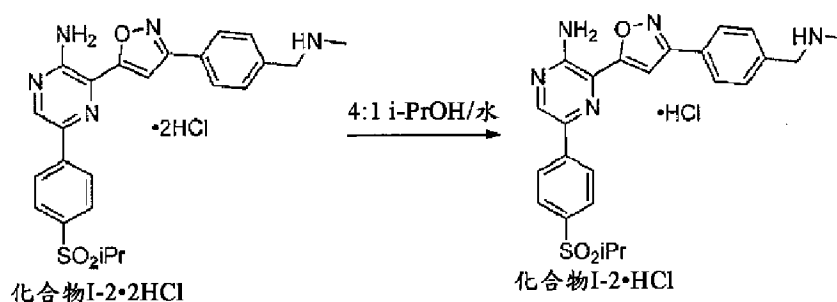
攪拌(5-溴-3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(第三丁氧羰基)胺基甲酸第三丁酯(**化合物4-iv**)(1.00 kg，1.51 mol)、 K_2CO_3 (419 g，3.02 mol)及(4-(異丙磺醯基)苯基)硼酸(345 g，1.51 mol)於甲苯(7.0 L)及水(2.0 L)中之混合物，且用 N_2 將其脫氣30分鐘。隨後添加1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵-二氯-鈣(II) [$\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ ；19.7 g，30.3 mmol]，且再將其脫氣20分鐘。在 70°C 下使反應混合物升溫至少1小時以確保完全反應。將反應混合物冷卻至環境溫度，隨後經由矽藻土過濾。用甲苯(2×700 mL)沖洗反應容器及過濾墊。合併濾液，且分離各相。用Biotage MP-TMT樹脂(170 g)攪拌有機相4-20小時。藉由經由矽藻土過濾來移除樹脂，且用甲苯(2×700 mL)洗滌過濾墊。合併濾液及洗滌液，且將其濃縮至接近乾燥，隨後用*i*-PrOH (5.75 L)稀釋，且將其再濃縮。將濃縮物再次溶解

於溫(45°C) *i*-PrOH (5.75 L)中，且隨後在攪拌下將其冷卻至環境溫度以誘導結晶，隨後攪拌約16-20小時。藉由過濾來收集固體，用 *i*-PrOH (2×1 L)洗滌，且乾燥，得到呈米色粉末狀之VRT-1018729 (967 g，84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.06 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.34 (m, 3H), 4.47 (br s, 2H), 3.25 (七重峰, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.85 (br d, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.38 (s, 18H), 1.33 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)。

步驟4：製備化合物I-2·2HCl

使化合物5-i(950 g，1.24 mol)於丙酮(12.35 L)中之溶液升溫至40°C，隨後以維持反應溫度於40-45°C之間的速率添加濃HCl (1.23 kg，1.02 L，37% w/w，12.4 mol)持續至少5小時以確保完全反應。將懸浮液冷卻至低於30°C，且藉由過濾來收集固體。用丙酮(2×950.0 mL)洗滌濾餅，隨後乾燥，得到呈黃色粉末狀之化合物I-22·HCl (578 g，87%產率，99.5面積%純度，藉由HPLC得知)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (br d, *J*=4.8 Hz, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.92 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.43 (七重峰, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.55 (t, *J*=5.3 Hz, 3H), 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。

步驟5：自化合物I-2·2HCl製備化合物I-2·HCl



兩鍋方法

在50°C下使化合物I-2•2HCl (874 g, 1.63 mol)於*i*-PrOH (3.50 L)及水(0.87 L)中之攪拌懸浮液升溫1-2小時，將其冷卻至環境溫度，且攪拌1-20小時。對小樣品進行XRPD以確保化合物I-2•2HCl已轉化為另一種形式。將懸浮液冷卻至5°C，且攪拌1小時。藉由過濾來收集固體，隨後用80/20 *i*-PrOH/水(2×874 mL)洗滌濾餅，且簡單乾燥。

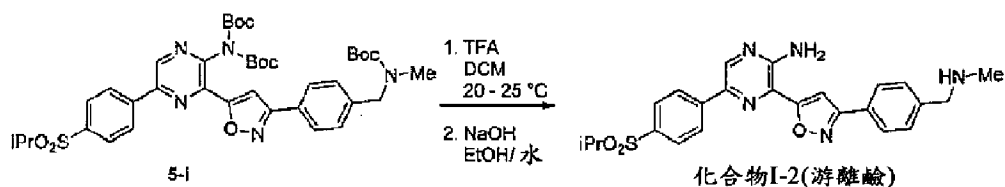
若XRPD展示化合物I-2•HCl/無水物形式，則乾燥固體，得到呈黃色固體狀之化合物I-2•HCl/無水物(836 g, 99%產率, 99.2面積%純度，藉由HPLC得知)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.38 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.46 - 8.34 (m, 2H), 8.10 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.94 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.23 (brs, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.47 (七重峰, *J*=6.7 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.19 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。

若XRPD展示化合物I-2•HCl/水合物形式，則在50°C下於新鮮*i*-PrOH (3.50 L)及水(0.87 L)中攪拌固體至少2小時，直至XRPD展示完全轉化為化合物I-2•HCl/無水物。隨後將懸浮液冷卻至5°C，且攪拌1小時。藉由過濾來收集固體，隨後用80/20 *i*-PrOH/水(2×874 mL)洗滌濾餅，隨後乾燥，得到化合物I-2•HCl/無水物。

所用替代性程序(單鍋法)

將化合物I-2•2HCl (392 g)饋入反應器中。將4:1 IPA/水(8 L)饋入反應器中，且在環境溫度下攪拌隔夜。使用XRPD來證實轉化至單鹽酸鹽單水合物形式。將混合物加熱至50°C。添加化合物I-2•HCl/無水物(16 g)之晶種，且在50°C下加熱混合物直至XRPD證實完全轉化為所要無水物形式。將混合物冷卻至環境溫度，過濾，且用4:1 IPA/水(2×800 mL)洗滌固體，隨後乾燥，得到化合物I-2•HCl/無水物(343 g, 94%產率)。

步驟4：替代性方法1：製備化合物I-2游離鹼



在環境溫度下攪拌**化合物5-i** (100 g, 131 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液，隨後添加TFA (299 g, 202 mL, 2.62 mol)。2小時之後，將反應溶液冷卻至5℃。經約5分鐘用EtOH (1.00 L)稀釋反應混合物，產生亮黃色懸浮液。將懸浮液冷卻至10℃，隨後歷時30分鐘添加NaOH (1.64 L, 2.0 M, 3.28 mol)，隨後在環境溫度下攪拌隔夜。藉由過濾來收集固體，隨後用水(2×400 mL)、EtOH (2×200 mL)洗滌，隨後乾燥，得到呈精細黃色粉末狀之**化合物I-2游離鹼**(57.0 g, 94%產率，99.7面積%純度，藉由HPLC得知)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.95 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.95 (dd, *J*=11.6, 8.4 Hz, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.21 (br s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.47 (七重峰, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.19 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。

步驟4：替代性方法2：製備**化合物I-2·HCl**

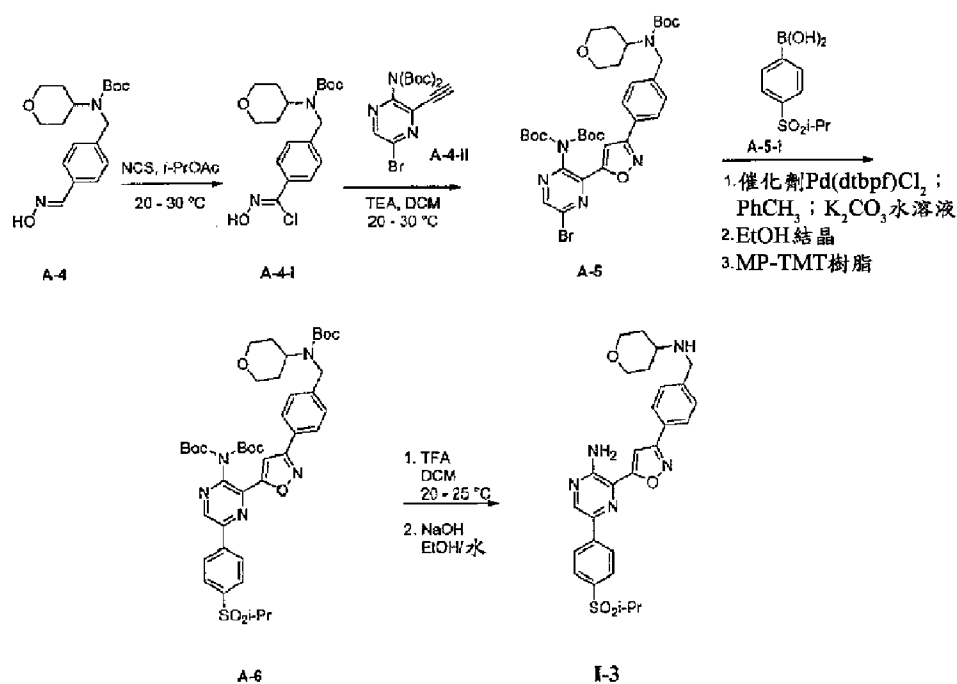


攪拌**化合物I-2游離鹼**(10.0 g, 21.6 mmol)於丙酮(80 mL)中之懸浮液，且將其加熱至35℃。添加用水(8.0 mL)稀釋之HCl水溶液(11.9 mL, 2.0 M, 23.8 mmol)，且在50℃下加熱混合物4小時。使懸浮液冷卻至環境溫度，隨後攪拌隔夜。藉由過濾來收集固體。用丙酮(2×20 mL)洗滌濾餅，隨後乾燥，得到10.2 g呈黃色粉末狀之**化合物I-2鹽酸**

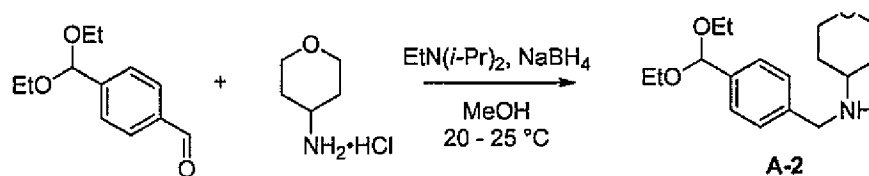
鹽(95%產率)。

實例7：合成5-(4-(異丙磺醯基)苯基)-3-(3-(4-(四氫吡喃-4-基胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-胺(化合物I-3)

流程：實例合成化合物I-3



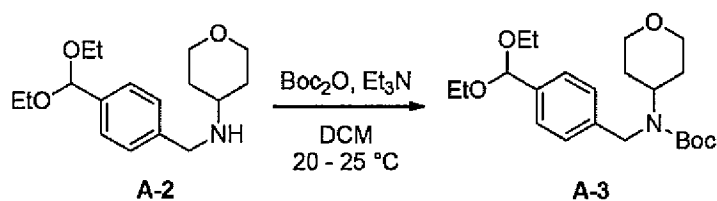
步驟1：製備N-(4-((二乙氧基甲基)苯甲基)四氫-2H-吡喃-4-胺(A-2))



在約 20°C 下攪拌四氫-2H-吡喃-4-胺鹽酸鹽(1.13 kg, 8.21 mol)於 MeOH (14.3 L)中之溶液，隨後添加 Et_3N (1.06 kg, 1.43 L, 8.21 mol)。攪拌混合物至少5分鐘，隨後添加對苯二醛二乙醇縮乙醛(1.43 kg, 6.84 mol)，同時將反應溫度維持於 $20-25^\circ\text{C}$ 之間。攪拌混合物至

少45分鐘以形成亞胺。添加 NaBH_4 錠(414 g, 11.0 mol)，同時將反應溫度維持低於約 25°C 。添加完成之後攪拌混合物1小時。藉由添加1 M NaOH (13.7 L)淬滅反應混合物，隨後用MTBE萃取。用鹽水(7.13 L)洗滌有機溶液，隨後乾燥(Na_2SO_4)，且濃縮，得到呈混濁油狀之化合物A-2 (2197 g, 109%產率, 94.4面積%純度, 藉由HPLC得知)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.69 - 3.47 (m, 4H), 3.38 (td, $J=11.6, 2.1$ Hz, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 6H)。

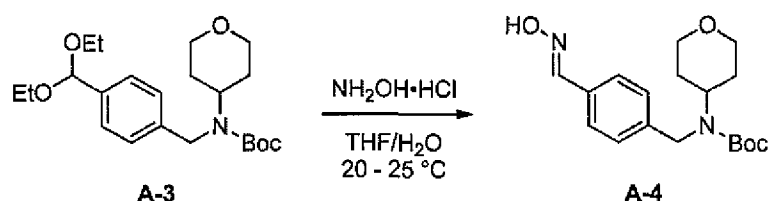
步驟2：製備4-(二乙氧基甲基)苯甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-3)



在 25°C 下攪拌N-(4-(二乙氧基甲基)苯甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺(A-2) (2195 g, 7.48 mol)於 CH_2Cl_2 (22.0 L)中之混合物，隨後添加二碳酸二第三丁酯(1.71 kg, 7.86 mol)。隨後添加 Et_3N (795 g, 1.10 L)，同時將反應溫度維持於 $20-25^\circ\text{C}$ 之間。在約 25°C 下攪拌反應混合物12-20小時。反應完成之後，將混合物冷卻至約 20°C ，且用0.5 M檸檬酸水溶液(7.48 L, 3.74 mol)淬滅，同時將反應溫度維持於 $20-25^\circ\text{C}$ 之間。收集有機相，用飽和 NaHCO_3 (6.51 L, 7.48 mol)洗滌，用鹽水(6.59 L)洗滌，且乾燥(Na_2SO_4)，隨後濃縮，得到呈濃稠琥珀色油狀之4-(二乙氧基甲基)苯甲基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-3) (2801 g, 95%產率, 98.8面積%純度, 藉由HPLC得知)。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.40 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.39 (br s, 3H), 3.93 (br dd, $J=10.8, 3.8$ Hz, 2H), 3.67 - 3.47 (m, 4H), 3.40 (br m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 4H), 1.39 (br s, 9H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 6H)。

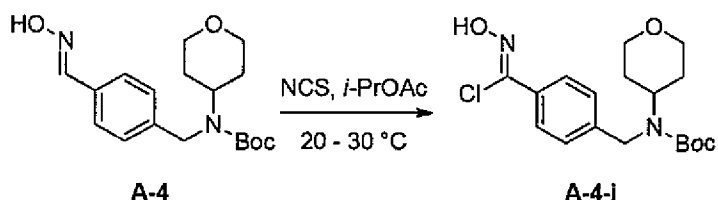
步驟3：製備4-((羥亞胺基)甲基)苯甲基(四氫-2H-呋喃-4-基)-胺基甲酸第三丁酯(A-4)



在約20℃下攪拌4-(二乙氧基甲基)苯甲基(四氫-2H-呋喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-3) (2.80 kg, 7.12 mol)於THF (28.0 L)及水(2.80 L)中之溶液。添加羥胺鹽酸鹽(593 g, 8.54 mol)，同時將反應溫度維持於20-25℃之間。在約20℃下攪拌反應混合物16-20小時，隨後用CH₂Cl₂ (8.4 L)及50%鹽水(11.2 L)稀釋，且攪拌至少5分鐘。分離各相，隨後用50%鹽水(2×2.8 L)洗滌有機相，乾燥(Na₂SO₄)，且濃縮。用MeOH (1.4 L)稀釋濃縮物，且將其再濃縮。用MeOH (14.0 L)稀釋濃縮物，且將其轉移至反應容器中。使溶液升溫至約25℃，隨後歷時約1-1.5小時添加水(14.0 L)；添加約10 L水之後，接種混合物，且觀測到混濁懸浮液。經1.5小時再添加水(8.4 L)以使產物進一步沈澱。老化之後，藉由過濾來收集固體。用庚烷(5.6 L)洗滌濾餅，且乾燥，得到呈灰白色粉末狀之4-((羥亞胺基)甲基)苯甲基(四氫-2H-呋喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-4) (1678 g, 71%, 91.5面積%純度，藉由HPLC得知)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.40 (br s, 3H), 3.96 (dd, $J=10.4, 3.6$ Hz,

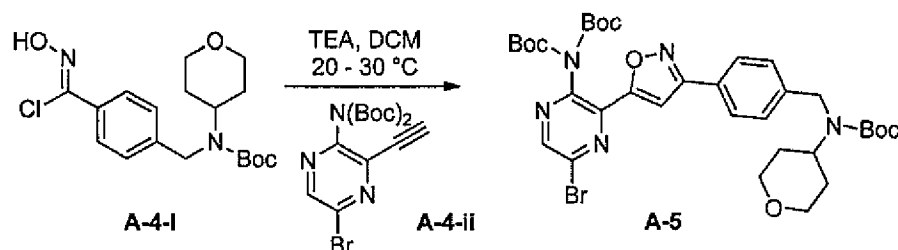
2H), 3.41 (br m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 4H), 1.39 (br s, 9H)。

步驟4：製備4-(氯(羥亞胺基)甲基)苯甲基(四氫-2H-吡喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-4-i)

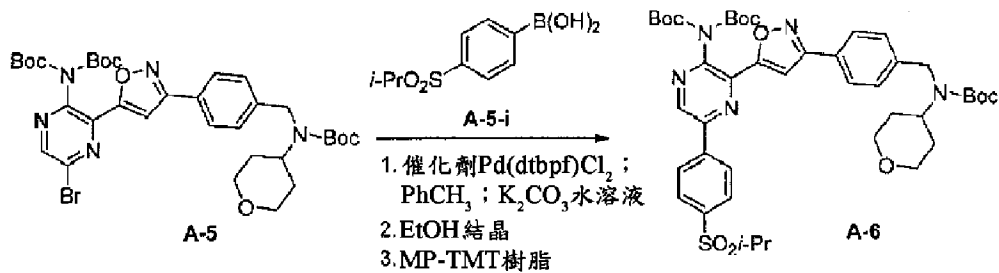


在20℃下在反應器中攪拌(E)-4-((羥亞胺基)甲基)苯甲基(四氫-2H-吡喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-4) (1662 g, 4.97 mol)於*i*-PrOAc (16.6 L)中之懸浮液。添加*N*-氯丁二醯亞胺(730 g, 5.47 mol)，維持約20℃。在約20℃下攪拌懸浮液以使反應完全。用水(8.3 L)稀釋懸浮液，且攪拌以使固體溶解。分離各相，且用水(8.3 L)洗滌有機相。濃縮有機相，隨後用*i*-PrOAc (831 mL)稀釋。緩慢添加庚烷(13.3 L, 8 V)以誘導結晶。隨後攪拌濃稠懸浮液1小時。藉由過濾來收集固體，用庚烷(2×1.6 L, 2×1 V)洗滌濾餅，且乾燥，得到呈白色粉末狀之(Z)-4-(氯(羥亞胺基)甲基)苯甲基(四氫-2H-吡喃-4-基)胺基甲酸第三丁酯(A-4-i) (1628 g, 89%, 98.0面積%純度，藉由HPLC得知)。

步驟5：製備(5-溴-3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(第三丁氧羰基)胺基甲酸第三丁酯(A-5)



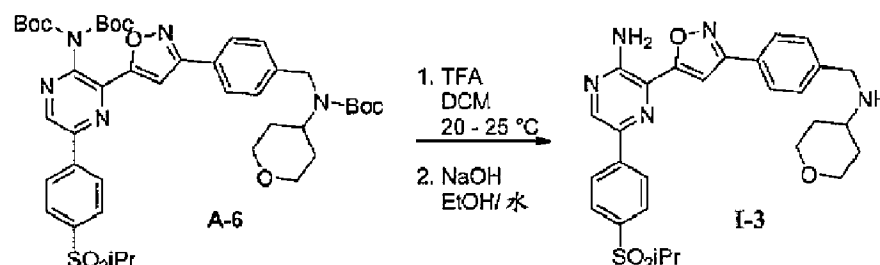
步驟6：製備第三丁氧羰基(3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四氫-2*H*-嘧啶-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)-5-(4-(異丙磺醯基)苯基)吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯



在環境溫度下攪拌(5-溴-3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-基)(第三丁氧羰基)胺基甲酸第三丁酯(A-5) (425 g, 582 mmol)、K₂CO₃ (161 g, 1.16 mol, 2.0當量)及(4-(異丙磺醯基)苯基)酰胺(133 g, 582 mmol)於甲苯(2.98 L)及水(850 mL)中之混合物，且用N₂將其脫氣。添加催化劑[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (Pd(dtbpf)Cl₂; 1.90 g, 2.91 mmol)，且再將混合物脫氣10分鐘。在70℃下加熱混合物直至反應完全。將混合物冷卻至50℃，用水(850 mL)稀釋，且經由矽藻土床過濾。分離各相。濃縮有機相，隨後用EtOH (1.70 L)稀釋殘餘物，且將其再濃縮。在40℃下混合下，用EtOH (1.70 L)稀釋濃縮物以誘導結晶。將懸浮液冷卻至20℃，且攪拌4小時。藉由過濾來收集固體。用EtOH (2×425 mL)洗滌濾餅，且風乾，得到呈米色粉末狀之第三丁氧羰基(3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)-5-(4-(異丙磺醯基)苯基)吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯(A-6)。將固體溶解於THF (2.13 L)中，且在環境溫度下用Biotage MP-TMT樹脂(48 g)使其成漿液。藉由過濾來移除樹脂，且濃縮濾液以移除大部分THF。用EtOH (970 mL)稀釋濃縮物，且將其再濃縮至約一半之最初體積。再次用EtOH (970 mL)稀釋濃縮物，且在40℃下混合1小時。將懸浮液冷卻至環境溫度，且藉由過濾來收集固體，隨後乾燥，得到呈白色粉末狀之第三丁氧羰基(3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四氫-2*H*-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)-5-(4-(異丙磺醯基)苯基)吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯(A-6) (416 g, 86%產率, 99.3面積%純度, 藉由HPLC得知)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.38 - 8.28 (m, 2H), 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.82 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.34 (m, 3H), 4.44 (br s, 2H), 3.94 (dd, *J*=10.5, 3.5 Hz, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.25 (七重峰, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.38

(br s, 27H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

步驟7：製備5-(4-(異丙磺醯基)苯基)-3-3-(3-(4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-胺(I-3)游離鹼形式



在環境溫度下在燒瓶中攪拌第三丁氧羰基(3-(3-(4-(((第三丁氧羰基)(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)-5-(4-(異丙磺醯基)苯基)吡嗪-2-基)胺基甲酸第三丁酯(A-6) (410 g, 492 mmol)於CH₂Cl₂ (410 mL)中之懸浮液。添加TEA (841 g, 568 mL, 7.4 mol)，同時將反應溫度維持於20-25°C之間。在環境溫度下攪拌溶液約3小時，此時分析展示反應完全。將溶液冷卻至約5-10°C，且用EtOH (3.3 L)稀釋，同時將溫度維持低於20°C。添加5.0 M NaOH水溶液(1.77 L, 8.85 mol)，同時使反應溫度自約14°C上升至約42°C。在70-75°C下加熱懸浮液6小時，同時移除餾出物。使懸浮液冷卻至環境溫度。藉由過濾來收集固體，且用水(4×1.64 L)洗滌濾餅。用EtOH (2×820 mL)洗滌濾餅，且乾燥，得到呈黃色粉末狀之5-(4-(異丙磺醯基)苯基)-3-(3-(4-(((四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)甲基)苯基)異噁唑-5-基)吡嗪-2-胺(化合物I-1) (257 g, 98%產率，99.5面積%純度，藉由HPLC得知)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.44 - 8.33 (m, 2H), 7.94 (t, $J=8.2$ Hz, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (七重峰, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.25 (td,

$J=11.4, 2.1\text{ Hz}, 2\text{H}), 2.66\text{-}2.54\text{ (m, 1H)}, 1.79\text{ (br dd, 2H)}, 1.36\text{ - }1.22\text{ (m, 2H)}, 1.19\text{ (d, }J=6.8\text{ Hz, 6H)}\text{ }^{\circ}\text{ }^{13}\text{C NMR (101 MHz, DMSO) } \delta\text{ } 167.57, 151.76, 141.07, 137.58, 135.75, 129.16, 128.53, 126.57, 126.41, 125.69, 124.52, 102.13, 65.83, 54.22, 52.60, 49.19, 33.18, 15.20\text{ }^{\circ}$

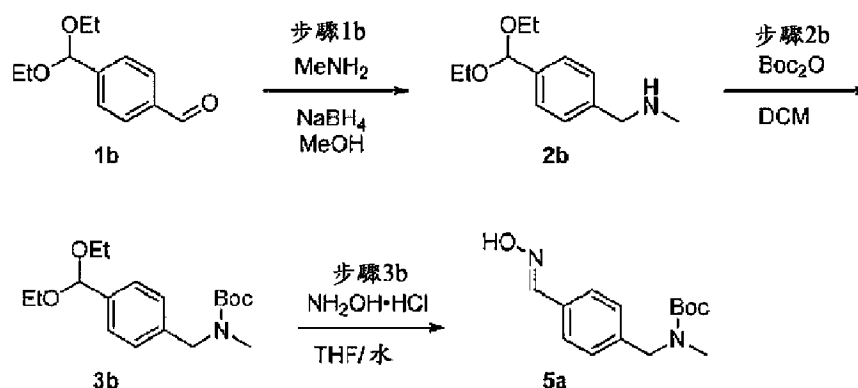
化合物分析資料

化合物編號	LCMS ES+	LCMS (Rt，分鐘)	HNMR
I-1	---	---	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO) } \delta\text{ } 9.63\text{ (d, }J=4.7\text{ Hz, 2H)}, 9.05\text{ (s, 1H)}, 8.69\text{ (d, }J=5.2\text{ Hz, 1H)}, 8.21\text{ (s, 1H)}, 8.16\text{-}8.03\text{ (m, 3H)}, 7.84\text{ (t, }J=4.1\text{ Hz, 3H)}, 7.34\text{ (br s, 2H)}, 4.40\text{ -}4.18\text{ (m, 2H)}, 3.94\text{ (dd, }J=11.2, 3.9\text{ Hz, 2H)}, 3.32\text{ (t, }J=11.2\text{ Hz, 3H)}, 2.17\text{-}2.00\text{ (m, 2H)}, 1.81\text{ (s, 6H)}, 1.75\text{(dd, }J=12.1, 4.3\text{ Hz, 2H)}\text{ }^{\circ}$
I-2	---	---	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO) } \delta\text{ } 8.94\text{ (s, 1H)}, 8.44\text{ - }8.33\text{ (m, 2H)}, 7.94\text{ (t, }J=8.2\text{ Hz, 4H)}, 7.76\text{ (s, 1H)}, 7.53\text{ (d, }J=8.2\text{ Hz, 2H)}, 7.20\text{ (s, 2H)}, 3.83\text{ (m, 1H)}, 3.80\text{ (s, 3H)}, 3.46\text{ (七重峰, }J=6.8\text{ Hz, 1H)}, 3.25\text{ (td, }J=11.4, 2.1\text{ Hz, 2H)}, 2.66\text{ - }2.54\text{ (m, 1H)}, 1.79\text{ (br dd, 2H)}, 1.36\text{ - }1.22\text{ (m, 2H)}, 1.19\text{ (d, }J=6.8\text{ Hz, 6H)}\text{ }^{\circ}$
II-1	466.2	0.83	$^1\text{H NMR (500 MHz, DMSO) } 9.10\text{ (d, }J=5.8\text{ Hz, 2H)}, 8.97\text{ (s, 1H)}, 8.42\text{ - }8.37\text{ (m, 2H)}, 8.15\text{ - }8.08\text{ (m, 2H)}, 7.99\text{ - }7.92\text{ (m, 2H)}, 7.85\text{ (s, 1H)}, 7.75\text{ - }7.69\text{ (m, 2H)}, 7.22\text{ (br s, 2H)}, 3.48\text{ (七重峰, }J=6.8\text{ Hz, 1H)}, 2.60\text{ (t, }J=5.4\text{ Hz, 3H)}, 1.20\text{ (d, }J=6.8\text{ Hz, 6H)}\text{ }^{\circ}$
II-2	469.1	0.82	$^1\text{H NMR (500 MHz, DMSO) } 9.14\text{ (s, 2H)}, 8.96\text{ (s, 1H)}, 8.42\text{ - }8.36\text{ (m, 2H)}, 8.13\text{ - }8.08\text{ (m, 2H)}, 7.99\text{ - }7.91\text{ (m, 2H)}, 7.85\text{ (s, 1H)}, 7.78\text{ - }7.68\text{ (m, 2H)}, 7.21\text{ (s, 2H)}, 3.48\text{ (dq, }J=13.6, 6.7\text{ Hz, 1H)}, 1.20\text{ (d, }J=6.8\text{ Hz, 6H)}\text{ }^{\circ}$
II-3	467.2	0.78	$^1\text{H NMR (500 MHz, DMSO) } 9.11\text{ (s, 2H)}, 8.97\text{ (s, 1H)}, 8.39\text{ (d, }J=8.7\text{ Hz, 2H)}, 8.11\text{ (d, }J=8.4\text{ Hz, 2H)}, 7.95\text{ (d, }J=8.7\text{ Hz, 2H)}, 7.85\text{ (s, 1H)}, 7.72\text{ (d, }J=8.4\text{ Hz, 2H)}, 7.23\text{ (s, 2H)}, 4.25\text{ - }4.19\text{ (m, 2H)}, 3.47\text{ (tt, }J=14.0, 6.9\text{ Hz, 1H)}, 1.20\text{ (d, }J=6.8\text{ Hz, 6H)}\text{ }^{\circ}$
II-4	471.8	0.83	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO) } \delta\text{ } 2.58\text{ (t, 3H)}, 4.21\text{ (t, 2H)}, 5.67\text{ (br s, 2H)}, 7.74\text{ (d, 2H)}, 7.85\text{ (s, 1H)}, 7.94\text{ (d, 2H)}, 8.10\text{ (d, 2H)}, 8.38\text{ (d, 2H)}, 8.96\text{ (s, 1H)}\text{及}9.33\text{ (br s, 2H ppm)}\text{ }^{\circ}$

中間物

實例8：製備肟5a

流程BB：



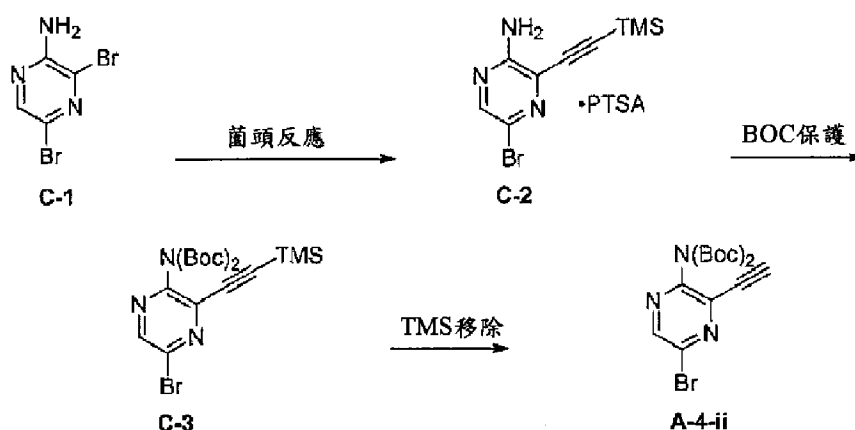
步驟1b

在20℃下添加MeOH (28.00 L)及4-(二乙氧基甲基)苯甲醛(化合物1b) (3500 g, 16.81 mol)至反應其中。添加甲胺之33% EtOH溶液 (1.898 kg, 2.511 L, 33% w/w, 20.17 mol)，維持20-30℃，隨後攪拌1.5小時以形成亞胺。添加NaBH₄ (381.7 g, 10.09 mol)錠，將溫度維持於20-30℃之間。在室溫下攪拌至少30分鐘以確保完全反應。添加NaOH水溶液(16.81 L, 2.0 M, 33.62 mol)，維持約20℃。添加MTBE (17.50 L)及鹽水(7.0 L)，攪拌至少5分鐘，隨後使各相分離。用MTBE (7.0 L)萃取水層，隨後合併有機相，且用鹽水(3.5 L)洗滌，隨後乾燥(Na₂SO₄)，隨後將其濃縮物至6 L。將兩相混合物轉移至分液漏斗中，且移除水相。濃縮有機相，得到呈油狀之1-(4-(二乙氧基甲基)苯基)-N-甲基甲胺(化合物2b) (3755 g, 16.82 mol, 100%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.68 - 3.46 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.23 (t, *J*=7.1 Hz, 6H)。

步驟2b及3b

在20℃下添加2-MeTHF (15.00 L)及1-(4-(二乙氧基甲基)苯基)-N-甲基甲胺(化合物2b) (3750 g, 16.79 mol)至反應器中。添加Boc酐(3.848 kg, 4.051 L, 17.63 mol)於2-MeTHF (7.500 L)中之溶液，維持約25℃。攪拌至少30分鐘以確保完全轉化為4-(二乙氧基甲基)苯甲基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(化合物3b)，隨後添加Na₂SO₄ (1.192 kg, 8.395 mol)於水(11.25 L)中之溶液。加熱至35℃，隨後添加脛胺鹽酸鹽(1.750 kg, 25.18 mol)於水(3.75 L)中之溶液，隨後攪拌至少6小時以確保完全反應。冷卻至20℃，停止攪拌，且移除水相。用鹽水(3.75 L)洗滌有機層，乾燥(Na₂SO₄)，過濾，且將其濃縮物至約9 L。添加庚烷(15.00 L)及結晶4-((脛亞胺基)甲基)苯甲基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(化合物5a)(每10分鐘1.0 g份)直至明顯可見晶核，隨後將其濃縮，得到固體漿液。添加庚烷(3.75 L)，隨後將其冷卻至室溫，且過濾。用庚烷(5.625 L)洗滌，隨後乾燥，得到呈無色固體狀之4-((脛亞胺基)甲基)苯甲基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(化合物5a) (4023 g, 15.22 mol, 91%產率, 97.2面積%純度, 藉由HPLC得知)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.25 (br d, 2H), 4.44 (br s, 2H), 2.83 (br d, 3H), 1.47 (br s, 9H)。

流程CC：合成中間物A-4-ii



可根據流程C中概述之步驟來製造式A-4-ii化合物。菌頭偶合反應在此項技術中已知(參見例如Chem. Rev. 2007, 874-922)。在一些實施例中，適合菌頭偶合條件包含添加1當量式C-1化合物、1當量TMS-乙炔、0.010當量Pd(PPh₃)₂Cl₂、0.015當量CuI及1.20當量NMM之異丙醇溶液。可藉由添加水至醇反應混合物中來分離產物。

可藉由將胺溶解於常見有機溶劑中且添加酸來形成產物之胺鹽。適合溶劑之實例包括氯化溶劑(例如二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、CH₂Cl₂及氯仿)、醚(例如THF、2-MeTHF及二噁烷)、酯(例如EtOAc、IPAC)及其他非質子性溶劑。適合酸之實例包括(但不限於)HCl、H₃PO₄、H₂SO₄、MSA及PTSA。在一些實施例中，溶劑為IPAC，且酸為PTSA。在一些實施例中，在適合溶劑及適合鹼存在下將酸加成鹽轉化回游離胺鹼。適合溶劑包括EtOAc、IPAC、二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、CH₂Cl₂、氯仿、2-MeTHF，且適合鹼包括NaOH、NaHCO₃、Na₂CO₃、KOH、KHCO₃、K₂CO₃及Cs₂CO₃。在一些實施例中，適合溶劑為EtOAc，且適合鹼為KHCO₃。

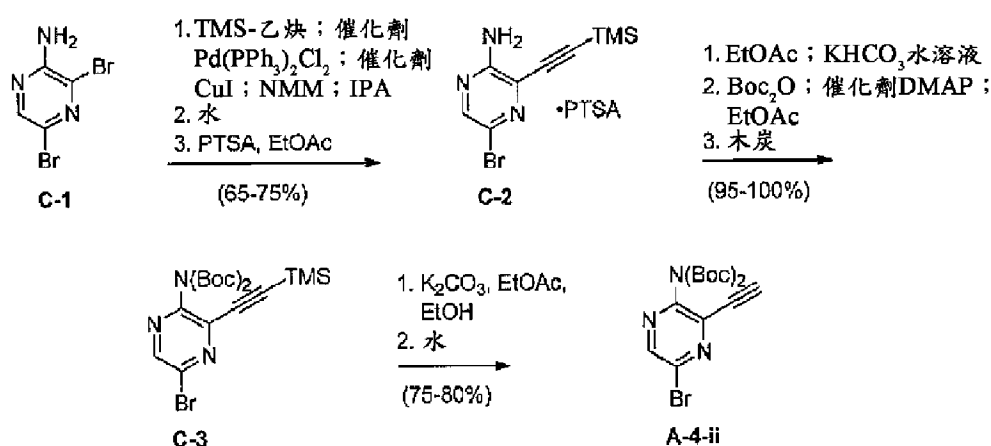
用各種胺保護基(諸如Boc(第三丁氧羰基))保護化合物C-2之胺。Boc保護基之引入在此項技術中已知(參見例如Protecting Groups in Organic Synthesis, Greene及Wuts)。在一些實施例中，適合條件包括添加1.00當量胺、2.10當量二碳酸二第三丁酯及0.03當量DMAP之EtOAc溶液。

藉由用金屬清除劑(矽膠、官能化樹脂、木炭)處理來達成Pd之還原。在一些實施例中，適合條件包括添加木炭。

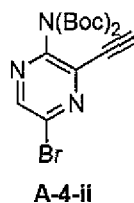
可經由熟習此項技術者已知之條件來移除化合物C-3上之TMS(三甲基矽烷基)保護基。在一些實施例中，TMS移除條件包含使TMS保護之化合物與適合鹼於適合溶劑中反應。適合溶劑之實例包括氯化溶劑(例如二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、CH₂Cl₂及氯仿)、醚(例如

THF、2-MeTHF及二噁烷)、酯(例如EtOAc、IPAC)、其他非質子性溶劑及醇溶劑(例如MeOH、EtOH、iPrOH)。適合鹼之實例包括(但不限於)(例如NaOH、KOH、K₂CO₃、Na₂CO₃)。在某些實施例中，適合條件包含添加1.00當量TMS保護之乙炔、1.10當量K₂CO₃、EtOAc及EtOH。在一些實施例中，在反應中最後添加醇溶劑(諸如EtOH)。在一些實施例中，藉由添加水來分離產物乙炔。

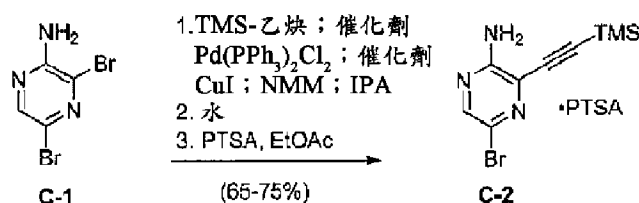
流程DD：實例合成化合物A-4-ii



實例9：合成化合物A-4-ii

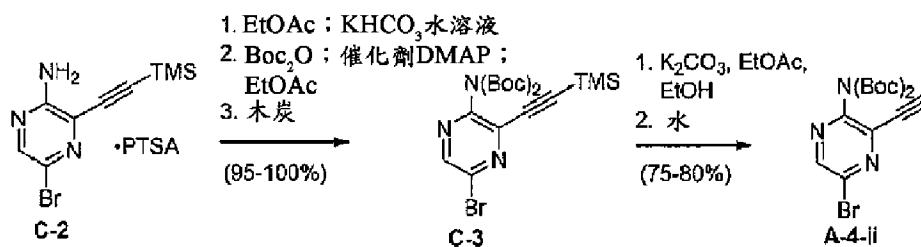


步驟1：製備5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(化合物C-2)



將異丙醇(8.0 L)饋入反應器中，攪拌且用N₂流充氣。在N₂氛圍下添加3,5-二溴吡嗪-2-胺(化合物C-1) (2000 g, 7.91莫耳)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (56 g, 0.079莫耳)、CuI (23 g, 0.119莫耳)及NMM (1043 mL, 9.49莫耳)至反應器中。將反應溫度調節至25℃。藉由進行至少三個真空/N₂淨化循環用N₂淨化反應器。將TMS-乙炔(1.12 L, 7.91莫耳)饋入反應混合物中，且將反應溫度維持低於30℃。當反應完全時，使反應混合物之溫度降低至15℃，隨後添加水(10 L)且攪拌至少2小時。藉由過濾來收集固體，用1:1 IPA/水(2×6 L)洗滌固體。在真空下乾燥濾餅，隨後將其饋入反應器中，且溶解於EtOAc (12.5 L)中。將PTSA水合物(1.28 kg, 6.72 mol)以固體形式饋入反應器中。在環境溫度下攪拌混合物至少5小時，隨後藉由過濾來收集固體，相繼用1:1庚烷/EtOAc (3.5 L)及庚烷(3.5 L)洗滌。乾燥濾餅，得到呈PTSA鹽形式之5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺(化合物C-2) (2356 g, 67%產率，98.9面積%純度，藉由HPLC得知)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.26 (s, 9H)。

步驟2及3



步驟2：製備N-第三丁氧羰基-N-[5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(化合物C-3)

將5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-胺PTSA鹽(化合物C-2) (2350 g, 5.31 mol)於EtOAc (11.5 L)中之溶液與20% w/w KHCO₃水溶液(4.5 kg, 1.5當量)一起攪拌至少30分鐘。分離各層，且濃縮有機層，隨後將其溶解於EtOAc (7 L)中，且添加至反應器中。添加DMAP (19.5 g, 0.16 mol)，隨後緩慢添加Boc₂O (2436 g, 11.16 mol)於EtOAc (3 L)中之溶液。攪拌反應物至少30分鐘以確保完全反應，隨後添加活性木炭(Darco G-60, 720 g)及矽藻土(720 g)，且攪拌至少2小時。過濾混合物，用EtOAc (2×1.8 L)洗滌固體墊。濃縮濾液，得到N-第三丁氧羰基-N-[5-溴-3-((三甲基矽烷基)乙炔基)吡嗪-2-基]胺基甲酸第三丁酯(化合物C-3)，其直接用於下一步驟中。

步驟3：製備N-(5-溴-3-乙炔基吡嗪-2-基)-N-第三丁氧羰基胺基甲酸第三丁酯(化合物A-4-ii)

相繼將K₂CO₃ (811 g, 5.87 mol)及化合物C-3 (2300 g, 4.89 mol)溶解於EtOAc (4.6 L)中之溶液饋入反應器中，開始攪拌。緩慢添加EtOH (9.2 L)，且攪拌混合物至少1小時以確保反應完全，隨後添加水 (4.6 L)，且攪拌至少2小時。藉由過濾來收集固體，且相繼用1:1 EtOH/水(4.6 L隨後2.3 L)及EtOH (2.3 L)洗滌。乾燥濾餅，得到N-(5-溴-3-乙炔基吡嗪-2-基)-N-第三丁氧羰基胺基甲酸第三丁酯(化合物A-4-ii) (1568 g, 78%產率, 97.5面積%，藉由HPLC測知)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 1.42 (s, 18H)。

化合物I-2之固體形式

以多種固體形式製備化合物I-2，該等形式包括鹽及共溶劑合物。本發明之固體形式適用於製造用以治療癌症之藥劑。一個實施例

提供一種本文中所述之固體形式之用途，其用於治療癌症。在一些實施例中，癌症為胰臟癌或非小細胞肺癌。另一實施例提供一種醫藥組合物，其包含本文中所述之固體形式及醫藥可接受載劑。

申請者在本文中描述化合物I-2之五種新穎固體形式。此等固體形式中每一者之名稱及化學計算量提供於以下表S-1中：

表S-1

實例	形式	化學計算量
實例13	化合物I-2游離鹼	N/A
實例14	化合物I-2•HCl	1:1
實例15	化合物I-2•2HCl	1:2
實例16	化合物I-2•HCl•H ₂ O	1:2:1
實例17	化合物I-2•HCl•2H ₂ O	1:1:2

在配備有 Bruker-Biospin 4 mm HFX探針之 Bruker-Biospin 400 MHz Advance III寬孔光譜儀上獲得固態NMR光譜。將樣品封裝於4 mm ZrO₂轉子中(約70 mg或更小，視樣品可用性而定)。典型地施加12.5 kHz之魔角旋轉(MAS)速度。將探針頭之溫度設定為275 K以使旋轉期間之摩擦加熱效應最小化。使用¹H MAS T₁飽和恢復馳緩實驗來量測質子弛緩時間，以便建立¹³C交叉極化(CP)MAS實驗之適當再循環延遲。將¹³C CPMAS實驗之再循環延遲調節為比所量測之¹H T₁弛緩時間長至少1.2倍，以使碳光譜信雜比最大化。將¹³C CPMAS實驗之CP接觸時間設定為2毫秒。採用具有線性斜率(50%至100%)之CP質子脈衝。針對外部參考樣品(甘胺酸)將Hartmann-Hahn匹配最佳化。用經約100 kHz之場強度去耦之SPINAL 64獲得碳光譜。化學位移係以金剛烷(其高磁場共振設定為29.5 ppm)之外部標準作為參考。

在室溫下在配備有密封管Cu源及Vantec-1偵測器(Bruker AXS，

Madison，WI)之Bruker D8 Advance System (Asset V014333)上量測實例13-14之XRPD資料。在40 kV之電壓及40 mA之電流下操作X射線產生器。將粉末樣品置於淺矽固持器中。以反射掃描模式(鎖定耦合)在3°-40° 2θ範圍內記錄資料，步長為0.0144°，且停留時間為0.25秒(每步105秒)。使用可變發散狹縫。

實例10：化合物I-2(游離鹼)

可根據實例6步驟4：替代性方法1中所述之方法來形成化合物I-2游離鹼。

化合物I-2(游離鹼)之XRPD

圖1a展示樣品之X射線粉末繞射圖，其為結晶原料藥之特徵。

化合物I-2游離鹼之代表性XRPD峰：

XRPD峰	角(2θ±0.2)	強度%
1	23.8	100.0
*2	14.2	43.9
3	22.5	39.3
*4	25.6	31.1
5	19.3	28.6
6	27.2	27.6
7	17.0	25.4
*8	18.1	25.2
9	17.6	19.6
10	20.2	17.2
11	28.3	15.6
12	20.8	14.5
13	29.9	14.5
14	33.2	14.3
15	30.1	13.5
16	26.8	13.4
*17	22.0	12.3

XRPD峰	角(2 θ ±0.2)	強度%
18	36.5	12.3
19	31.8	12.2
20	34.6	11.5
21	31.1	11.2
22	34.0	11.0
23	30.6	10.9
*24	11.1	10.6
25	13.3	10.6

化合物I-2游離鹼之熱分析

進行化合物I-2游離鹼之熱重分析以測定重量損失百分比作為時間函數。在TA Instrument TGA Q5000 (Asset V014258)上以每分鐘10℃之速率將樣品自環境溫度加熱至350℃。圖2a展示在蒸發或熱分解之前一步驟重量損失之TGA結果。自環境溫度至215℃，重量為約1.9%。

化合物I-2游離鹼之差示掃描熱量測定

使用TA Instrument DSC Q2000 (Asset V014259)量測化合物I-2游離鹼之熱性質。將化合物I-2游離鹼樣品(1.6900 mg)稱重於經預打孔之針孔鋁密封罐中，且以每分鐘10℃將其自環境溫度加熱至350℃。在210℃下觀測到一個吸熱峰，其起始溫度為201℃(圖3a)。與吸熱峰相關之焓為78 J/g。

化合物I-2游離鹼之固態NMR

關於化合物I-2游離鹼之¹³C CPMAS

275 K；¹H T₁=1.30秒

12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm

關於全光譜，參見圖4a。

代表性峰

峰號	化學位移 [ppm]	強度 [相對]
1*	171.0	28.7
2	163.7	21.4
3*	152.1	26.3
4	143.1	57.3
5*	141.2	38.8
6	138.8	30.0
7	132.4	62.1
8	130.9	52.3
9	130.0	70.7
10*	126.6	100.0
11	123.5	34.3
12	101.3	34.1
13	57.6	84.3
14*	38.1	42.6
15*	19.2	48.8
16	18.1	53.3

化合物I-2游離鹼之晶體結構

自化合物I-2鹽酸鹽製備化合物I-2之游離形式。將200 mg化合物I-2鹽酸鹽添加至1 mL 6 N NaOH溶液中。使用20 mL二氯甲烷來萃取游離形式。經K₂CO₃乾燥二氯甲烷層。濾出溶液，且添加5 mL正庚烷至其中。藉由在室溫下緩慢蒸發溶液隔夜來獲得晶體。

所獲得之大部分晶體為薄板。發現其中有一些稜柱形狀晶體。

選擇尺寸為0.2×0.1×0.1 mm³之黃色稜柱形晶體，將其安置於MicroMount上且位居Bruker APEX II繞射儀中央。獲得倒晶格空間中分離之第三批40個框架，以提供取向矩陣及初始晶胞參數。獲得最終晶胞參數，且在完成資料收集之後基於全資料集進行改進。

針對116.96° 2θ角之解析度，使用0.5°步長，各框架暴露10秒，來獲得倒晶格空間之繞射資料集。在100 (2) K溫度下用氮氣流低溫系統收集資料。使用APEXII軟體來實現強度積分及晶胞參數改進。

晶體資料

C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₃ S
<i>M</i> _r =463.55
單斜的， <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> =8.9677(1) Å
<i>b</i> =10.1871 (1)Å
<i>c</i> =24.5914 (3) Å
β=100.213 (1)°
<i>V</i> =2210.95 (4) Å ³
<i>Z</i> =4

實例11：化合物I-2•HCl

可根據實例6步驟4：替代性方法2及實例6步驟5中所述之方法來形成化合物I-2•HCl。

化合物I-2•HCl之XRPD

圖1b展示樣品之X射線粉末繞射圖，其為結晶原料藥之特徵。

化合物I-2•HCl之代表性XRPD峰

XRPD峰	角度(2θ±0.2)	強度%
1	14.4	100.0
*2	13.5	89.1
3	20.9	45.8
4	16.4	41.9
5	23.6	33.8
6	27.2	29.6
*7	28.8	26.0
8	16.8	23.3

9	27.6	21.3
*10	15.0	21.1
*11	18.8	20.8
12	30.5	13.3
*13	15.4	13.0
14	26.9	12.7

化合物I-2•HCl之熱分析

進行化合物I-2•HCl之熱重分析以測定重量損失百分比作為時間函數。在TA Instrument TGA Q5000 (Asset V014258)上以每分鐘10°C之速率將樣品自環境溫度加熱至350°C。圖2b展示在蒸發或熱分解之前兩步驟重量損失之TGA結果。自環境溫度至100°C，重量為約1.1%，且自110°C至240°C，重量損失為約0.8%。

化合物I-2•HCl之差示掃描熱量測定

使用TA Instrument DSC Q2000 (Asset V014259)量測化合物I-2•HCl之熱性質。將化合物I-2•HCl樣品(3.8110 mg)稱重於經預打孔之針孔鋁密封罐中，且以每分鐘10°C將其自環境溫度加熱至350°C。在293°C下觀測到一個吸熱峰，其起始溫度為291°C (圖3b)。與吸熱峰相關之焓為160.3 J/g。第二吸熱峰為約321°C。兩個峰均伴隨著樣品蒸發及分解。

化合物I-2•HCl之固態NMR

關於化合物I-2•HCl之¹⁵CPMAS

275 K；12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm

關於全光譜，參見圖4b。

代表性峰

峰號	化學位移 [ppm]	強度 [相對]
1*	171.7	47.42
2	161.9	28.72
3*	153.4	28.94
4	144.8	42.57
5	142.9	54.14
6	138.7	44.06
7	136.7	60.06
8*	132.9	100
9	131.2	72.62
10	129.8	73.58
11	127.9	63.71
12	125.4	79.5
13	124.1	34.91
14	100.7	53.52
15	54.5	62.56
16	53.9	61.47
17*	31.8	61.15
18	17.0	74.78
19*	15.7	77.79

化合物I-2•HCl之晶體結構

將180 mg化合物I-2•HCl添加至具有0.8 mL 2-丙醇及0.2 mL水之小瓶中。將密封小瓶保持於烘箱中70℃下兩週。觀測繞射品質晶體。

選擇尺寸為0.15×0.02×0.02 mm³之黃色針狀晶體，將其安置於MicroMount上且位居Bruker APEX II繞射儀(V011510)中央。獲得倒晶格空間中分離之第三批40個框架，以提供取向矩陣及初始晶胞參數。收集最終晶胞參數，且基於全資料集完成改進。

針對106° 2θ角之解析度，使用0.5°步長，低角度框架之各框架暴露時間為20秒，且高角度框架之各框架暴露時間為60秒，來獲得倒晶

格空間之繞射資料集。在室溫下收集資料。

為獲得表1中之資料，將乾燥氮氣以6公升/分鐘速度吹向晶體以阻止環境水分入內。在無氮氣之情況下獲得表2中之資料。使用APEXII軟體進行強度積分及晶胞參數改進。水佔有率可在0與1之間變化。

表1	表2
C ₂₄ H ₂₆ ClN ₅ O ₃ S	C ₂₄ H ₂₈ ClN ₅ O ₄ S
M _r =500.01	M _r =518.02
單斜的， <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	單斜的， <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> =5.3332 (2) Å	<i>a</i> =5.4324 (5) Å
<i>b</i> =35.4901 (14) Å	<i>b</i> =35.483 (4) Å
<i>c</i> =13.5057 (5) Å	<i>c</i> =13.3478 (12) Å
β=100.818 (2)°	β=100.812 (5)°
<i>V</i> =2510.87 (17) Å ³	<i>V</i> =2527.2 (4) Å ³

CHN元素分析

化合物I-2•HCl之CHN元素分析表明為單鹽酸鹽。

元素	C	H	N	Cl
理論% C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₃ S.HCl	57.60	5.20	14.00	7.10
實驗值%	56.52	5.38	13.69	7.18

實例12：化合物I-2•2HCl

可根據實例6步驟4中所述之方法來形成化合物I-2•2HCl。

化合物I-2•2HCl之XRPD

在室溫下以反射模式使用配備有密封管源及Hi-Star面積偵測器 (Bruker AXS，Madison，WI)之Bruker D8 Discover系統 (Asset Tag

V012842)獲得XRPD圖案。在40 kV之電壓及35 mA之電流下操作X射線產生器。將粉末樣品置於鋁固持器中。登記兩個框架，暴露時間為各120秒。隨後在4.5°-39° 2θ範圍內以0.02°之步長整合資料，且將其合併成一個連續圖案。

圖1c展示樣品之X射線粉末繞射圖，其為結晶原料藥之特徵。

化合物I-2•2HCl之代表性XRPD峰

XRPD峰	角(2θ±0.2)	強度%
1	16.8	100.0
*2	15.1	92.2
3	26.2	91.3
4	27.5	91.3
5	27.2	91.2
6	11.8	89.0
7	29.8	89.0
8	22.8	88.8
9	15.7	88.1
*10	18.5	87.5
11	8.4	87.4
12	12.8	86.6
*13	11.5	86.0
14	14.6	86.0
15	20.1	86.0
*16	13.1	85.9
17	16.0	85.9
18	17.3	85.7
19	23.9	85.7
20	19.2	85.4
*21	5.7	85.2
22	21.3	85.2
23	25.3	84.9
24	28.7	84.7

XRPD峰	角(2θ±0.2)	強度%
25	24.3	84.1

化合物I-2·2HCl之熱分析

在TA Instruments TGA型號Q5000上進行化合物I-2·2HCl之熱重分析。將化合物I-2·2HCl置於鉑樣品罐中，且以每分鐘10℃將其自室溫加熱至350℃。圖2c展示TGA結果，其表明自室溫至188℃重量損失為7.0%，其符合喪失1當量HCl (6.8%)。降解/熔融之起始溫度為263℃。

化合物I-2·2HCl之差示掃描熱量測定

使用TA Instruments DSC Q2000獲得化合物I-2·2HCl原料藥批次3之DSC熱影像。以每分鐘2℃將化合物I-2·2HCl自-20℃加熱至275℃，且每60秒以±1℃調節。DSC熱影像(圖3c)展現低於200℃之吸熱峰，其可對應於失去1當量HCl。熔融/再結晶在215-245℃之間發生，隨後降解。

化合物I-2·2HCl之固態NMR

關於化合物I-2·2HCl之¹³C CPMAS

275 K；¹H T₁=1.7秒

12.5 kHz旋轉；參考金剛烷29.5 ppm

關於全光譜，參見圖4c。

峰號	化學位移 [ppm]	強度 [相對]
1*	166.5	32.6
2	160.7	24.7
3	145.3	15.0
4*	137.6	56.0
5*	136.1	100.0
6	134.2	22.7

7	132.4	55.9
8	130.0	54.9
9	127.7	70.7
10	125.9	97.1
11	124.7	59.0
12	123.8	91.4
13	123.2	56.0
14	101.6	37.7
15	56.1	60.3
16	50.7	45.6
17*	34.2	56.8
18	18.4	63.5
19*	16.4	70.32

化合物I-2·2HCl之晶體結構

將180 mg化合物I-2·HCl添加至具有0.8 mL 2-丙醇及0.2 mL水之小瓶中。將密封小瓶保持於烘箱中70°C下兩週。觀測繞射品質晶體。

選擇尺寸為0.15×0.02×0.02 mm³之黃色針狀晶體，將其安置於MicroMount上且位居Bruker APEX II繞射儀(V011510)中央。獲得倒晶格空間中分離之三批40個框架，以提供取向矩陣及初始晶胞參數。收集最終晶胞參數，且基於全資料集完成改進。

針對106° 2θ角之解析度，使用0.5°步長，低角度框架之各框架暴露時間為20秒，且高角度框架之各框架暴露時間為60秒，來獲得倒晶格空間之繞射資料集。在室溫下收集資料。將乾燥氮氣以6公升/分鐘速度吹向晶體以阻止環境水分入內。使用APEXII軟體進行強度積分及晶胞參數改進。

晶體資料

C ₂₄ H ₂₆ ClN ₅ O ₃ S
M _r =500.01
單斜的， <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> =5.3332 (2) Å
<i>b</i> =35.4901 (14) Å
<i>c</i> =13.5057 (5) Å
β=100.818 (2)°
<i>V</i> =2510.87 (17) Å ³

實例13：化合物I-2•HCl•H₂O

可自化合物I-2•2 HCl (E29244-17)形成化合物I-2•HCl•H₂O。在50 °C 下使化合物I-2•2 HCl (10.0 g，18.6 mmol)於異丙醇(40 mL)及水(10 mL)中之懸浮液升溫約1小時，且隨後將其冷卻至低於10°C。藉由過濾來收集固體。用80/20異丙醇/水(2×10 mL)洗滌濾餅，且風乾，得到呈黃色粉末狀之化合物I-2•HCl•2H₂O。

化合物I-2•HCl•H₂O之XRPD

在室溫下以反射模式使用配備有密封管源及Hi-Star面積偵測器 (Bruker AXS，Madison，WI)之Bruker D8 Discover系統 (Asset Tag V012842)獲得XRPD圖案。在40 kV之電壓及35 mA之電流下操作X射線產生器。將粉末樣品置於鎳固持器中。登記兩個框架，暴露時間為各120秒。隨後在4.5°-39° 2θ範圍內以0.02°之步長整合資料，且將其合併成一個連續圖案。

圖1d展示樣品之X射線粉末繞射圖，其為結晶原料藥之特徵。

化合物I-2•HCl•H₂O之代表性XRPD峰

XRPD峰	角(2θ±0.2)	強度%
*1	6.6	100.0
*2	19.5	46.5
3	16.8	37.8
4	22.9	36.0
5	13.9	27.0
6	7.3	23.4
7	13.0	22.7
8	16.5	21.2
*9	24.7	20.9
10	17.7	20.8
11	31.1	19.6
12	15.8	19.3
*13	8.1	18.5
14	17.1	18.4
15	12.7	17.2
16	16.0	17.2
17	14.5	16.5
18	20.6	16.0
19	32.7	15.5
*20	11.2	15.2
21	33.9	11.3

化合物I-2•HCl•H₂O之熱分析

在TA Instruments TGA型號Q5000上進行化合物I-2•HCl•H₂O之熱重分析(TGA)。將化合物I-2•HCl•H₂O置於鉑樣品罐中，且以每分鐘10℃將其自室溫加熱至400℃。熱影像(圖2d)展示自室溫至100℃重量損失為2.9%，且自100℃至222℃重量損失為0.6%，此與理論單水合物(3.5%)一致。

化合物I-2•HCl•H₂O之差示掃描熱量測定

使用TA Instruments DSC Q2000獲得化合物I-2•HCl•H₂O之DSC熱

影像。以每分鐘2℃將化合物I-2•HCl•H₂O自-20℃加熱至275℃，且每60秒以±1℃調節。DSC熱影像(圖3d)展現低於200℃之吸熱峰，其可對應於失去1當量HCl。熔融/再結晶在215-245℃之間發生，隨後降解。

實例14：化合物I-2•HCl•2H₂O

可自化合物I-2•2 HCl (E29244-17)形成化合物I-2•HCl•2H₂O。在50℃下使化合物I-2•2 HCl (10.0 g，18.6 mmol)於異丙醇(40 mL)及水(10 mL)中之懸浮液升溫約1小時，且隨後將其冷卻至低於10℃。藉由過濾來收集固體。用80/20異丙醇/水(2×10 mL)洗滌濾餅，且風乾，得到呈黃色粉末狀之化合物I-2•HCl•2H₂O。

化合物I-2•HCl•2H₂O之XRPD

在室溫下在銅輻射(1.54060°A)下使用PANalytical之X-pert Pro繞射儀進行粉末x射線繞射量測。入射束光學元件包含可變發散狹縫以確保樣品及繞射光束側上之恆定照明長度，使用快速線性固態偵測器，有效長度為2.12度2θ，以掃描模式量測。將粉末樣品封裝於零背景矽固持器之凹入區域上，且進行旋轉以達成更佳統計。自4-40度2θ量測對稱掃描，步長為0.017度，且掃描步長時間為15.5秒。

圖1d展示樣品之X射線粉末繞射圖，其為結晶原料藥之特徵。

化合物I-2•HCl•2H₂O之代表性XRPD峰

XRPD峰	角(2θ±0.2)	強度%
1	16.2	100.0
2	13.4	82.0
*3	26.6	69.2
4	15.9	66.3
5	15.5	63.8
6	17.1	55.3
7	28.3	55.3

XRPD峰	角(2 θ ±0.2)	強度%
8	7.2	51.8
9	20.7	49.7
10	15.3	46.2
11	20.2	44.6
12	28.0	41.2
13	19.9	40.4
14	17.6	39.1
15	26.3	39.0
*16	7.6	36.1
17	27.3	33.6
18	25.6	33.5
19	18.8	32.2
20	27.0	29.1
21	20.8	28.7
22	22.5	28.0
23	13.0	23.8
*24	6.3	22.6
25	25.2	22.6
26	14.3	22.4
27	19.1	20.8
28	25.1	19.7
29	13.7	19.0
30	14.0	17.4
31	33.0	16.2
*32	23.3	15.7
33	16.6	15.1
34	29.6	14.9
35	29.9	14.8
36	27.6	14.8
37	32.1	13.3
*38	24.6	13.1
39	30.8	11.1

化合物I-2•HCl•2H₂O之熱分析

使用TA instrument TGA Q500分別以每分鐘10°C之掃描速率在25-300°C之溫度範圍內獲得TGA(熱重分析)熱影像。在TGA分析中，將樣品置於開口罐中。熱影像展示自室溫至100°C重量損失為約6%，此與理論二水合物(6.7%)一致。

化合物I-2•HCl•2H₂O之差示掃描熱量測定

使用TA instruments DSC Q2000以每分鐘10°C之掃描速率在25-300°C之溫度範圍內獲得DSC(差示掃描熱量測定)熱影像。在DSC分析中，將樣品稱重至鋁T-零密封罐中，該等罐密封且穿孔有單一孔。DSC熱影像展現在室溫與120°C之間脫水，隨後在170-250°C之間熔融/再結晶。

化合物I-2•HCl+水之晶體結構

將180 mg化合物I-2•HCl添加至具有0.8 mL 2-丙醇及0.2 mL水之小瓶中。將密封小瓶保持於烘箱中70°C下兩週。觀測繞射品質晶體。

選擇尺寸為0.15×0.02×0.02 mm³之黃色針狀晶體，將其安置於MicroMount上且位居Bruker APEX II繞射儀(V011510)中央。隨後用內部有水之kapton管覆蓋針腳。將管密封以確保在繞射實驗之前晶體與水平衡持續兩天。獲得倒晶格空間中分離之第三批40個框架，以提供取向矩陣及初始晶胞參數。收集最終晶胞參數，且基於全資料集完成改進。

針對106° 2θ角之解析度，使用0.5°步長，低角度框架之各框架暴露時間為20秒，且高角度框架之各框架暴露時間為60秒，來獲得倒晶格空間之繞射資料集。在室溫下收集資料。使用APEXII軟體進行強度積分及晶胞參數改進。

晶體資料

C ₂₄ H ₂₈ ClN ₅ O ₄ S
M _r =518.02
單斜的， <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> =5.4324 (5) Å
<i>b</i> =35.483 (4) Å
<i>c</i> =13.3478 (12) Å
β=100.812 (5)°
<i>V</i> =2527.2 (4) Å ³

實例15：細胞ATR抑制分析：

使用免疫螢光顯微分析來偵測經羥脲處理之細胞中之ATR受質組蛋白H2AX的磷酸化，從而篩檢化合物抑制細胞內ATR之能力。將HT29細胞以每孔14,000個細胞塗佈於96孔黑色成像盤(BD 353219)中補充有10%胎牛血清(JRH Biosciences 12003)、1:100稀釋之青黴素/鏈黴素溶液(Sigma P7539)及2 mM L-麩醯胺酸(Sigma G7513)的麥氏(McCoy's)5A培養基(Sigma M8403)中，且在37℃下在5% CO₂中使其附著隔夜。隨後將化合物添加至細胞培養基中，其自25 μM最終濃度以3倍連續稀釋，且在37℃下在5% CO₂中培育細胞。15分鐘之後，添加羥脲(Sigma H8627)至2 mM最終濃度。

在以羥脲處理45分鐘之後，於PBS中洗滌細胞，將其於用PBS稀釋之4%甲醛(Polysciences Inc 18814)中固定10分鐘，於0.2% Tween-20之PBS溶液(洗滌緩衝液)中洗滌，且於0.5% Triton X-100之PBS溶液中使其具滲透性持續10分鐘，均在室溫下進行。隨後於洗滌緩衝液中洗滌細胞一次，且在室溫下於用洗滌緩衝液(阻斷緩衝液)稀釋之10%山羊血清(Sigma G9023)中阻斷30分鐘。為偵測H2AX磷酸化程度，隨後在室溫下於用阻斷緩衝液按1:250稀釋之初級抗體(小鼠單株抗磷酸化組蛋白H2AX Ser139抗體；Upstate 05-636)中培育細胞1小時。隨後於洗滌緩衝液中洗滌細胞五次，之後在室溫下在暗處於二級抗體(山羊

抗小鼠Alexa Fluor 488結合抗體；Invitrogen A11029)與Hoechst染料(Invitrogen H3570)分別用洗滌緩衝液按1:500及1:5000稀釋之混合物中將其培育1小時。隨後於洗滌緩衝液中洗滌細胞五次，且最後在成像之前添加100 μ L PBS至各孔中。

分別使用BD Pathway 855生物成像器及Attovision軟體(BD Biosciences，1.6/855版)來定量磷酸化H2AX Ser139及DNA染色，從而針對Alexa Fluor 488及Hoechst強度使細胞成像。隨後使用BD Image Data Explorer軟體(BD Biosciences，2.2.15版)計算各孔之20 $\times$ 放大率下的9個影像之綜合圖中磷酸化H2AX陽性核之百分比。磷酸化H2AX陽性核被定義為Alexa Fluor 488強度為未用脛脲處理之細胞的平均Alexa Fluor 488強度之1.75倍的相關Hoechst陽性區域。最終將H2AX陽性核之百分比針對各化合物之濃度作圖，且使用Prism軟體(Macintosh之GraphPad Prism 3.0cx版，GraphPad Software，San Diego California，USA)測定細胞內ATR抑制之IC50。

亦可根據此項技術中已知之其他方法來測試本文中所述之化合物(參見Sarkaria等人，「Inhibition of ATM and ATR Kinase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine」 *Cancer Research* 59: 4375-5382 (1999)；Hickson等人，「Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia-Telangiectasia Mutated Kinase ATM」 *Cancer Research* 64: 9152-9159 (2004)；Kim等人，「Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members」 *The Journal of Biological Chemistry*, 274(53): 37538-37543 (1999)；及Chiang等人，「Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide-3-kinase-related kinase family」 *Methods Mol. Biol.* 281:125-41 (2004))。

實例16：ATR抑制分析：

可使用放射性磷酸酯併入分析來篩檢化合物抑制ATR激酶之能力。於50 mM Tris/HCl (pH 7.5)、10 mM MgCl₂及1 mM DTT之混合物中進行分析。最終受質濃度為10 μM [γ -33P]ATP (3mCi 33P ATP/mmol ATP, Perkin Elmer)及800 μM靶肽(ASELPASQPQPFSAKKK)。

在25°C下在5 nM全長ATR存在下進行分析。除ATP及所關注之測試化合物外，製備含有所有上列試劑之分析儲備緩衝溶液。將13.5 μL儲備溶液置於96孔盤中，隨後一式兩份地添加2 μL含有連續稀釋之測試化合物(典型地始於15 μM之最終濃度，3倍連續稀釋)之DMSO儲備液(最終DMSO濃度7%)。在25°C下預培育培養盤10分鐘，且藉由添加15 μL [γ -33P]ATP(最終濃度10 μM)來起始反應。

24小時之後，藉由添加30 μL含有2 mM ATP之0.1 M磷酸來終止反應。用100 μL 0.2 M磷酸預處理多螢幕磷酸纖維素濾器96孔盤(Millipore，目錄號MAPHN0B50)，然後添加45 μL經終止之分析混合物。用5×200 μL 0.2 M磷酸洗滌培養盤。乾燥之後，將100 μL Optiphase 『SuperMix』液體閃爍混合液(Perkin Elmer)添加至孔中，之後進行閃爍計數(1450 Microbeta液體閃爍計數器(Liquid Scintillation Counter)，Wallac)。

移除所有資料點之平均背景值之後，使用Prism套裝軟體(Macintosh之GraphPad Prism 3.0cx版，GraphPad Software，San Diego California，USA)自初始比率資料之非線性回歸分析來計算Ki(app)資料。

一般而言，本發明化合物可有效抑制ATR。化合物I-1、I-2、II-1、II-2、II-3及II-4抑制ATR之Ki值低於0.001 μM。

實例17：順鉑敏化分析

可使用96小時細胞活力(MTS)分析來篩檢化合物使HCT116結腸

直腸癌細胞對順鉑敏化之能力。將在針對順鉑之ATM信號傳導中具有缺陷之HCT116細胞(參見, Kim等人; *Oncogene* 21:3864 (2002); 亦參見Takemura等人; *JBC* 281:30814 (2006))以每孔470個細胞塗佈於96孔聚苯乙烯盤(Costar 3596)中150 μ l補充有10%胎牛血清(JRH Biosciences 12003)、1:100稀釋之青黴素/鏈黴素溶液(Sigma P7539)及2 mM L-麩醯胺酸(Sigma G7513)的麥氏5A培養基(Sigma M8403)中, 且在37°C下在5% CO₂中使其附著隔夜。隨後將化合物及順鉑兩者同時添加至細胞培養基中, 其自10 μ M最高最終濃度以2倍連續稀釋為全矩陣濃度, 最終細胞體積為200 μ l, 且隨後在37°C下在5% CO₂中培育細胞。96小時之後, 將40 μ l MTS試劑(Promega G358a)添加至各孔中, 且在37°C下在5% CO₂中培育細胞1小時。最終, 使用SpectraMax Plus 384讀取器(Molecular Devices)量測490 nm下之吸光度, 且可報導使單獨順鉑之IC₅₀降低至少3倍(至1個小數位)所需之化合物濃度。

實例18：單一藥劑HCT116活性

可使用96小時細胞活力(MTS)分析來篩檢化合物針對HCT116結腸直腸癌細胞之單一藥劑活性。將HCT116細胞以每孔470個細胞塗佈於96孔聚苯乙烯盤(Costar 3596)中150 μ l補充有10%胎牛血清(JRH Biosciences 12003)、1:100稀釋之青黴素/鏈黴素溶液(Sigma P7539)及2 mM L-麩醯胺酸(Sigma G7513)的麥氏5A培養基(Sigma M8403)中, 且在37°C下在5% CO₂中使其附著隔夜。隨後將化合物添加至細胞培養基中, 其自10 μ M最高最終濃度以2倍連續稀釋為全矩陣濃度, 最終細胞體積為200 μ l, 且隨後在37°C下在5% CO₂中培育細胞。96小時之後, 將40 μ l MTS試劑(Promega G358a)添加至各孔中, 且在37°C下在5% CO₂中培育細胞1小時。最終, 使用SpectraMax Plus 384讀取器(Molecular Devices)量測490 nm下之吸光度, 且可計算IC₅₀值。

實例18-21之資料

化合物編號	單一藥劑HT116 IC50 (nM)	ATR抑制Ki (nM)	ATR細胞 IC50 (nM)	順鉑敏化 (nM)
II-1	62	<1	18	39
II-2	46	<1	-----	29
II-3	66	0.148	10	39
II-4	-----	0.2	-----	-----

儘管吾人已描述了多個本發明實施例，但顯而易知，可改變此等基礎實例以提供利用本發明化合物、方法及過程之其他實施例。因此，應瞭解，本發明範疇應由隨附申請專利範圍而非在本文中以實例方式呈現之特定實施例來界定。



公告本

I675834

發明摘要

※ 申請案號：107102422

※ 申請日：101年10月1日

※IPC 分類：C07C; C07D

【發明名稱】

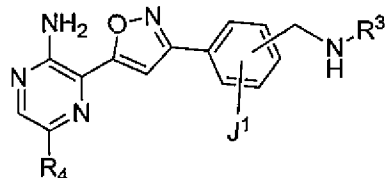
有用於作為ATR激酶抑制劑之化合物

COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF ATR KINASE

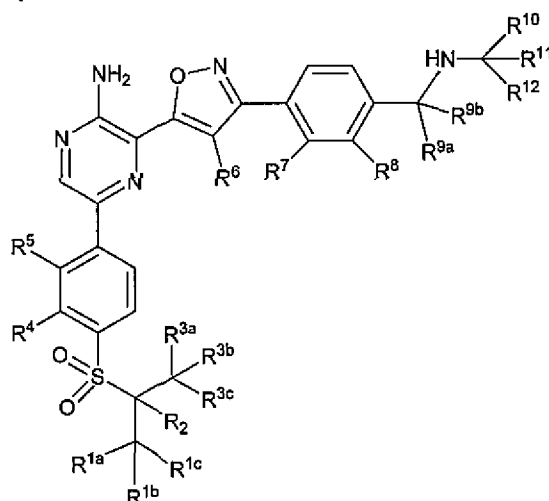
【中文】

本發明係關於用於製備適用作ATR激酶抑制劑之化合物之方法及中間物，該等化合物諸如為胺基吡嗪-異噁唑衍生物及相關分子。本發明亦關於適用作ATR蛋白激酶抑制劑之化合物。本發明係關於包含本發明化合物之醫藥學上可接受之組合物；使用本發明化合物治療各種疾病、病症及病況之方法；製備本發明化合物之方法；用於製備本發明化合物之中間物；及本發明化合物之固體形式。

本發明化合物具有式I或式II：



I



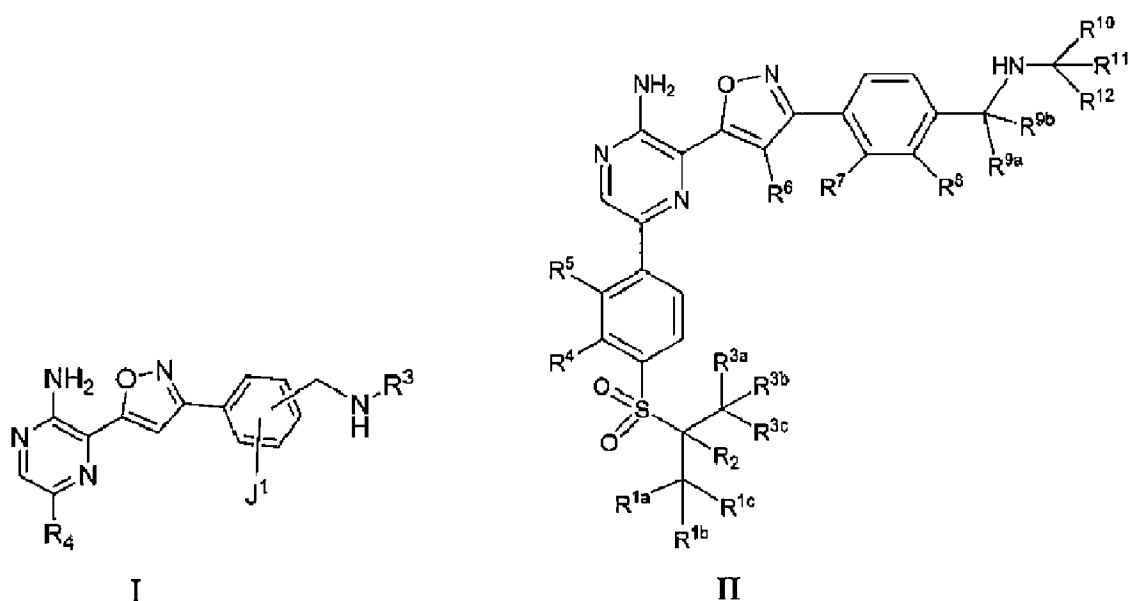
II

其中各變數如本文中所定義。

【英文】

The present invention relates to processes and intermediates for preparing compounds useful as inhibitors of ATR kinase, such as aminopyrazine-isoxazole derivatives and related molecules. The present invention also relates to compounds useful as inhibitors of ATR protein kinase. The invention relates to pharmaceutically acceptable compositions comprising the compounds of this invention; methods of treating of various diseases, disorders, and conditions using the compounds of this invention; processes for preparing the compounds of this invention; intermediates for the preparation of the compounds of this invention; and solid forms of the compounds of this invention.

The compounds of this invention have formula I or II:



wherein the variables are as defined herein.

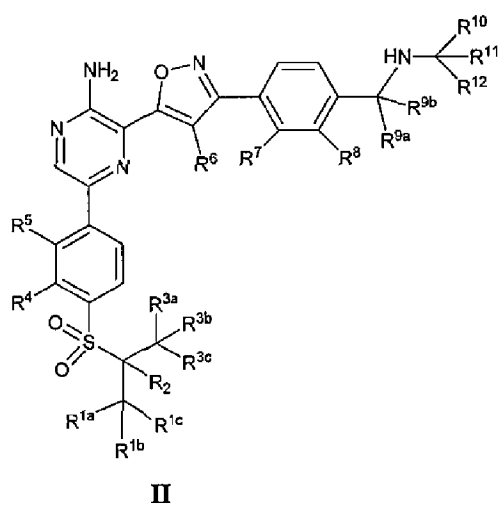
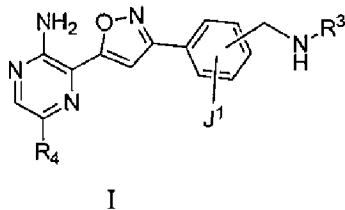
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1a ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無 元 件 符 號 說 明）

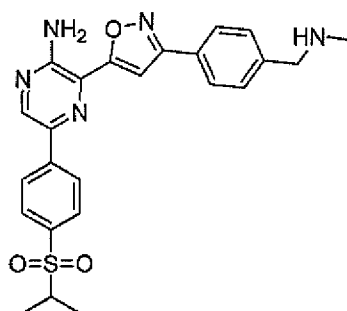
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



化合物 I-2

申請專利範圍

1. 一種式I-2化合物之固體形式，



I-2

其中該形式為結晶型化合物I-2游離鹼，及

其中該固體形式具有單斜晶系，具有 $P2_1/n$ 空間基，及具有在 120K 下測量之下列單元晶胞尺寸(Å)：

$$a = 8.9677(1) \text{ \AA}$$

$$b = 10.1871(1) \text{ \AA}$$

$$c = 24.5914(3) \text{ \AA}。$$

2. 如請求項1之固體形式，其特徵在於在約25°C至約215°C之溫度下具有約1.9%之重量損失。
3. 如請求項1之固體形式，其特徵在於在使用Cu K α 輻射獲得的X射線粉末繞射圖中，具有以 $2\theta \pm 0.2$ 表示之在約14.2°、約25.6°、約18.1°、約22.0°及約11.1°之一或多個峰。
4. 如請求項1之固體形式，其特徵在於具有與圖1a所示實質相同之X射線粉末繞射圖。
5. 如請求項1之固體形式，其特徵在於具有包含以 $2\theta \pm 0.2$ 表示之在下列處之峰之X射線粉末繞射圖：

角(20±0.2)	強度%
23.8	100.0
14.2	43.9
22.5	39.3
25.6	31.1
19.3	28.6
27.2	27.6
17.0	25.4
18.1	25.2
17.6	19.6
20.2	17.2
28.3	15.6
20.8	14.5
29.9	14.5
33.2	14.3
30.1	13.5
26.8	13.4
22.0	12.3
36.5	12.3
31.8	12.2
34.6	11.5
31.1	11.2
34.0	11.0
30.6	10.9
11.1	10.6
13.3	10.6

6. 如請求項1之固體形式，其特徵在於在固態¹³CNMR中具有在約171.0 ppm、約152.1 ppm、約141.2 ppm、約126.6 ppm、約38.1 ppm及約19.2 ppm之一或多個峰。
7. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之固體形式及醫藥學上可接受之載劑。
8. 一種如請求項1之固體形式用於製備用以治療癌症之藥物之用

途。

9. 請求項8之用途，其中該癌症係胰臟癌或非小細胞肺癌。