



(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 I538913 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：103140297

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07D473/32 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/11/21 美國

61/907,322

(71)申請人：輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：貝赫納 道格拉斯 卡爾 BEHENNA, DOUGLAS CARL (US)；鄭 亨淼 CHENG, HENGMAO (US)；曹 舒茲 秀珍 CHO-SCHULTZ, SUJIN (US)；強森 特多爾 歐圖 二世 JOHNSON, THEODORE OTTO JR. (US)；凱斯 約翰 查爾斯 KATH, JOHN CHARLES (US)；永田麻子 NAGATA, ASAKO (JP)；納爾 莎傑 克夏納 NAIR, SAJIV KRISHNAN (US)；普藍肯 賽門 保羅 PLANKEN, SIMON PAUL (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 6803371B2

WO 03/031406A2

WO 2007/071393A2

WO 2009/050199A1

WO 2013/042006A1

WO 2013/106792A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 202 頁

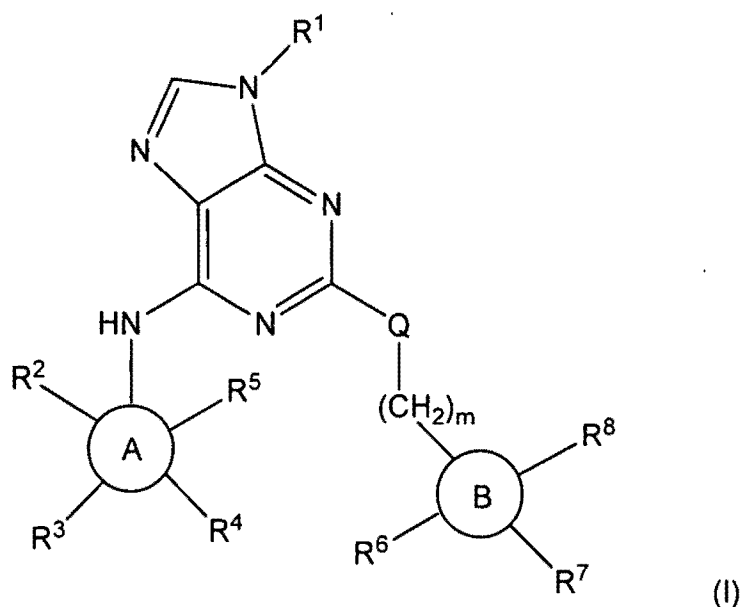
(54)名稱

嘌呤衍生物

PURINE DERIVATIVES

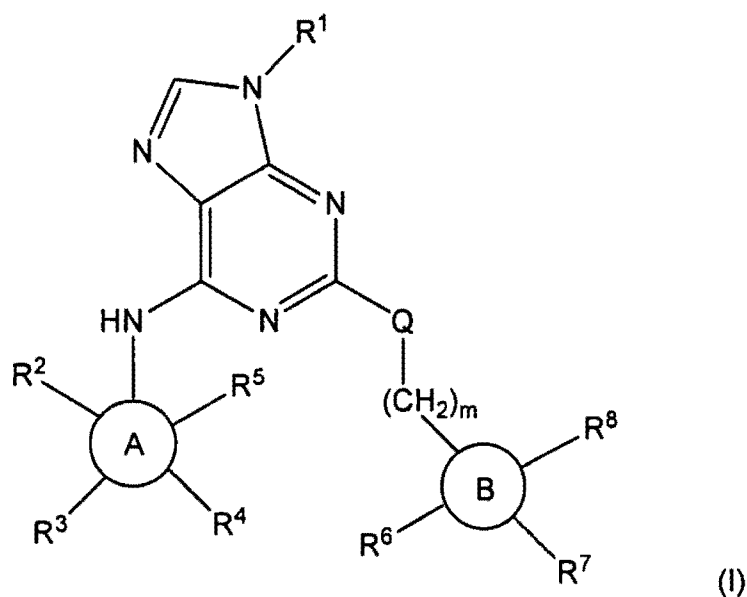
(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物



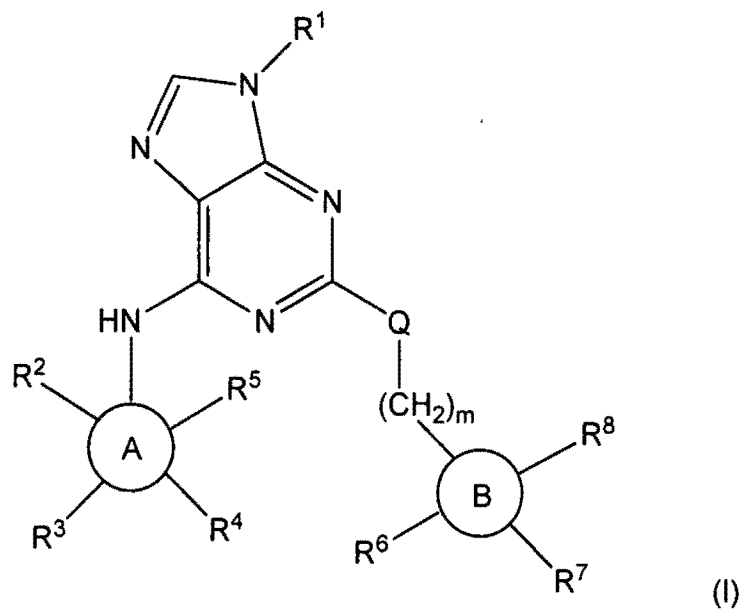
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Q、G、環 A、環 B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 及 m 在本文中定義。該等新穎嘌呤衍生物適用於治療哺乳動物之異常細胞生長，諸如癌症。其他實施例係關於含有該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物及組合物治療哺乳動物之異常細胞生長的方法。

The present invention relates to compounds of formula (I)



or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Q, G, ring A, ring B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , and m are defined herein. The novel purine derivatives are useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. Additional embodiments relate to pharmaceutical compositions containing the compounds and to methods of using the compounds and compositions in the treatment of abnormal cell growth in mammals.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號： 103140291

※ 申請日： 103.11.20

※IPC 分類：C07D 403/32 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

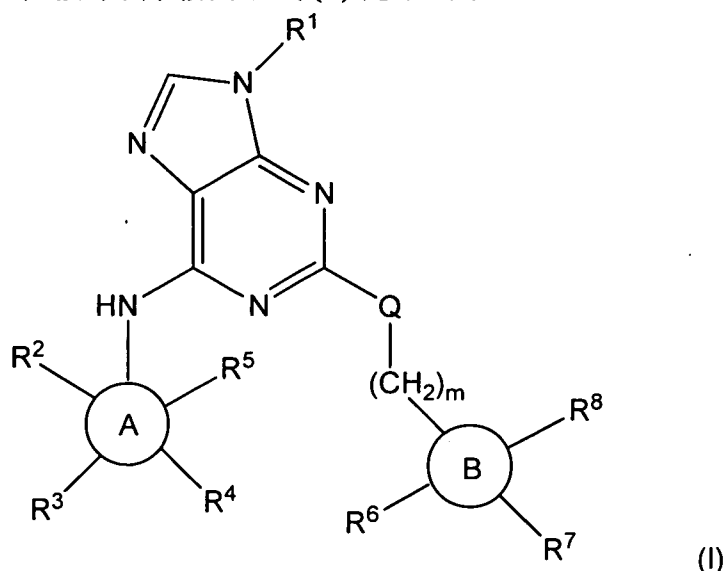
【發明名稱】

嘌呤衍生物

PURINE DERIVATIVES

【中文】

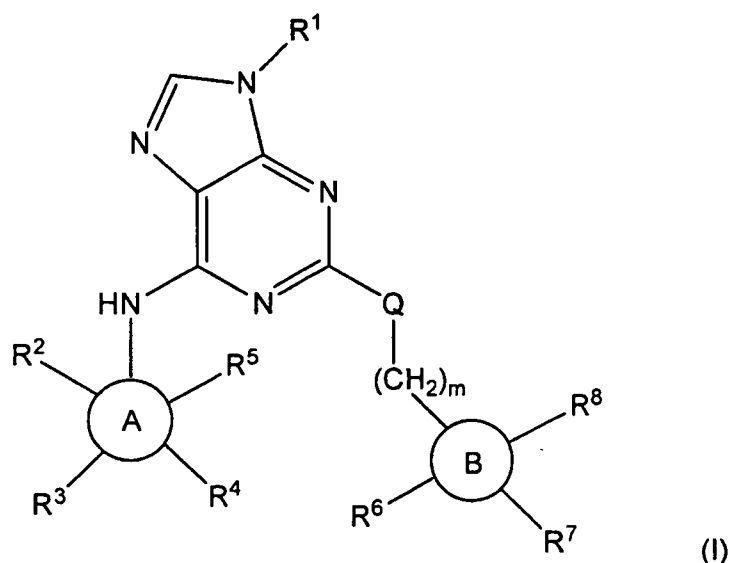
本發明係關於式(I)化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q、G、環A、環B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^{5a}、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴及m在本文中定義。該等新穎嘌呤衍生物適用於治療哺乳動物之異常細胞生長，諸如癌症。其他實施例係關於含有該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物及組合物治療哺乳動物之異常細胞生長的方法。

【英文】

The present invention relates to compounds of formula (I)



or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein Q, G, ring A, ring B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , and m are defined herein. The novel purine derivatives are useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. Additional embodiments relate to pharmaceutical compositions containing the compounds and to methods of using the compounds and compositions in the treatment of abnormal cell growth in mammals.

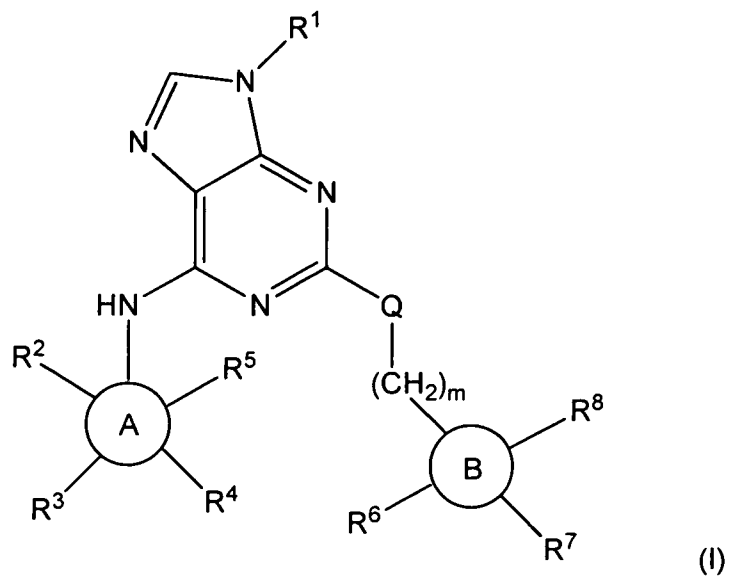
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



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】

嘌呤衍生物

PURINE DERIVATIVES

【技術領域】

本發明係關於新穎的嘌呤衍生物，其適用於治療哺乳動物之異常細胞生長，諸如癌症。本發明亦關於含有該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物及組合物治療哺乳動物之異常細胞生長的方法。

【先前技術】

肺癌為全世界癌症死亡之主要原因，每年診斷出的新病例估計為1.2百萬。在肺癌之最常見形式肺腺癌中，表皮生長因子受體(EGFR)中含有突變的患者構成總人口之10%至30%。EGFR抑制劑(諸如埃羅替尼(erlotinib)或吉非替尼(gefitinib))對於此部分患者可為最有效的(Paez等人, Science 2004; Lynch等人, NEJM 2004; Pao等人, PNAS 2004)。與對此等抑制劑之良好反應有關的最常見突變為外顯子19 (例如E740-A750)內之缺失及活化環(外顯子21，特定言之，L858R)中之點突變。迄今已鑑別、但範圍較小的其他體細胞突變包含外顯子20中之點突變：G719S、G719C、G719A、L861及小插入(Shigematsu等人, JNCI 2005; Fukuoka等人, JCO 2003; Kris等人, JAMA 2003及Shepherd等人, NEJM 2004)。

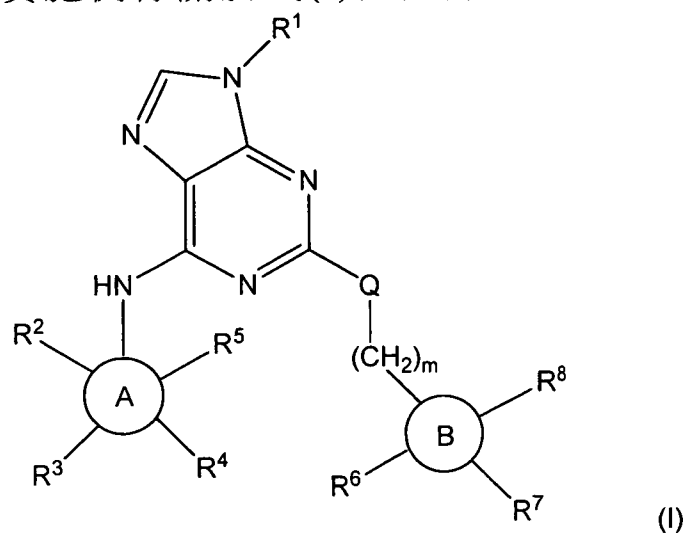
儘管此等藥劑可為EGFR突變型子群體之有效療法，但最初有反應的患者中大部分出現耐藥性。在約50%患者中所觀測到之耐藥性主要機制歸因於守門蘇胺酸殘基發生了二次突變(T790M) (Kosaka等人, CCR 2006; Balak等人, CCR 2006及Engelman等人, Science 2007)。

因此，需要抑制EGFR T790M的化合物。

【發明內容】

下述各實施例可與本文所述的任何其他實施例組合，該任何其他實施例和與其組合之該實施例無不一致。此外，本文所述之各實施例設想本文所述化合物之醫藥上可接受鹽在其範疇內。因此，片語「或其醫藥學上可接受之鹽」隱含於本文所述之所有化合物之描述中。

本文所述之實施例係關於式(I)化合物：



其中

R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、4至6員雜環烷基或4至6員雜芳基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基及 C_1 - C_3 烷氧基組成之群的取代基取代，此外其中該 C_3 - C_6 環烷基、4至6員雜環烷基及4至6員雜芳基各自獨立地視情況經1、2或3個選自由 C_1 - C_3 烷基、羥基及 C_1 - C_3 烷氧基組成之群的取代基取代；

環A為 C_6 - C_{10} 芳基或5至12員雜芳基；

R^2 及 R^5 各自獨立地為不存在、氫、鹵素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、-

$N(R^{10})(R^{11})$ 、 C_3-C_5 環烷基或4至6員雜環烷基，其中該 C_1-C_6 烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基、 C_1-C_6 烷氧基及 $-N(R^{12})(R^{13})$ 組成之群的取代基取代；

R^3 為不存在、氫、鹵素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_7 環烷基或3至7員雜環烷基，其中該 C_1-C_6 烷基及該 C_1-C_6 烷氧基各自視情況經1、2或3個 R^{14} 基團取代，且此外其中該 C_3-C_7 環烷基及該3至7員雜環烷基各自視情況經1、2或3個 R^{15} 基團取代；

R^4 為不存在、氫、鹵素、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基，

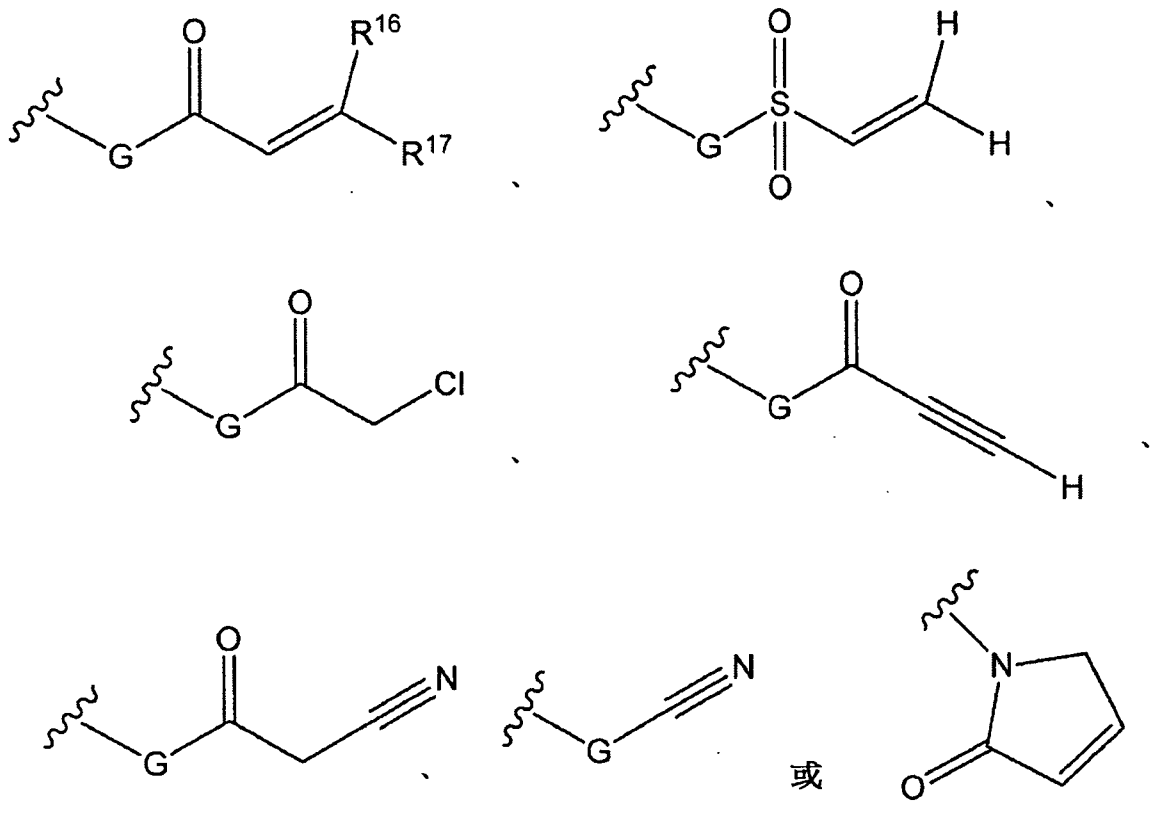
其中 R^2 與 R^3 或 R^3 與 R^4 可組合而形成 C_5-C_7 環烷基環或5至7員雜環烷基環，此外其中該 C_5-C_7 環烷基環及該5至7員雜環烷基環各自獨立地視情況經1、2或3個 R^{14} 基團取代；

Q 為不存在、 O 、 S 或 NR^9 ；

環 B 為不存在、 C_3-C_{10} 環烷基、3至10員雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基或5至12員雜芳基；

R^6 及 R^8 各自獨立地為不存在、氫、鹵素、氰基、羥基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基或 C_3-C_5 環烷基，其中該 C_1-C_3 烷基視情況經羥基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1-C_3 烷氧基或 C_3-C_5 環烷基取代；

R^7 為



當環B上之 R^7 之連接點為氮原子時，則G不存在，且當環B不存在或當環B上之 R^7 之連接點為碳原子時，則G為 $-NR^{18}-$ ；

R^9 、 R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基；或當 R^{10} 及 R^{11} 各自為 C_1 - C_3 烷基時，則 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起可組合而形成4至7員雜環烷基環，其中所形成的該4至7員雜環烷基環視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{14} 獨立地為鹵素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-N(R^{19})(R^{20})$ 、 $-CON(R^{21})(R^{22})$ ，或3至7員雜環烷基，其中該3至7員雜環烷基視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{15} 獨立地為鹵素、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^{16} 及 R^{17} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經 $-N(R^{23})(R^{24})$ 取代，

限制條件為 R^{16} 及 R^{17} 可形成 C_3 - C_5 環烷基環；

R^{18} 為氫或 C_1 - C_3 烷基；

各 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及 R^{24} 獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基；及

m 為0、1或2，限制條件為當環B不存在時，則 m 為2；或

其醫藥學上可接受之鹽。

一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經經基取代，此外其中該 C_3 - C_6 環烷基視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基、乙基、異丙基或第三丁基。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為視情況經 C_1 - C_3 烷基取代之環丁基。

一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫、甲基、二氟甲基或甲氧基。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫或甲基。

一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為氫、甲基或甲氧基。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 及 R^5 為氫。

一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 C_1 - C_6 烷基或3至7員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1或2個 R^{14} 基團取代，此外其中該3至7員雜環烷基視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為氮雜環丁烷、吡咯啉或哌啉，其中該氮雜環丁烷、該吡咯啉及該

哌啶各自視情況經C₁-C₃烷基取代。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為甲基。

一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為3至7員雜環烷基，其中該3至7員雜環烷基視情況經1、2或3個R¹⁵基團取代。

更多實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為哌啶，視情況經C₁-C₃烷基取代。

更多實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為哌嗪，視情況經C₁-C₃烷基取代。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為哌嗪，視情況經甲基取代。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R³為4-甲基哌嗪。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為氫、鹵素、三氟甲基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基。

一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為氫、氟、三氟甲基、甲基或甲氧基。

一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R²為氫。

更多實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁴為氫。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁴為氫、鹵素或C₁-C₃烷基。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q不存在。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為O。

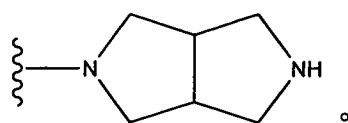
更多實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為NR⁹。

一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為0。

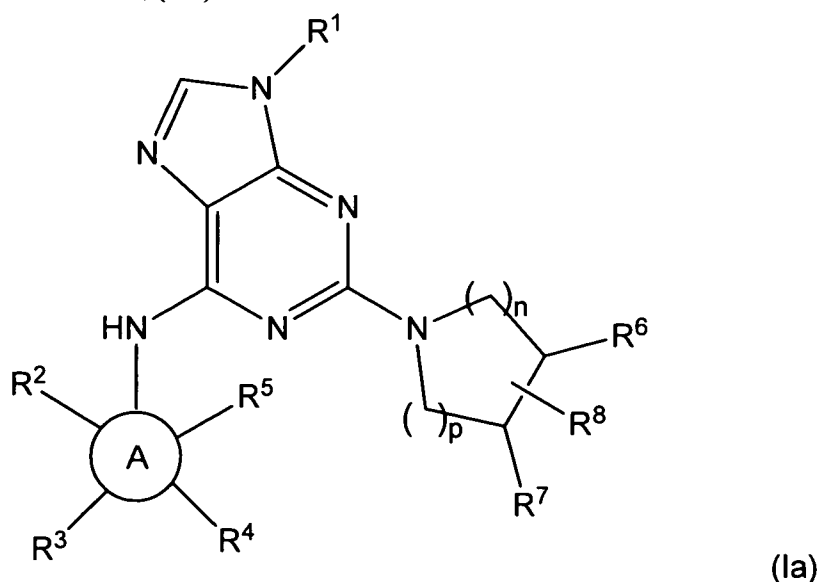
其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為3至10員雜環烷基。

一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為



一些實施例係關於式(I)化合物之任一實施例之化合物或醫藥上可接受鹽，其具有式(Ia)：



其中

n為0、1或2；及

p為0、1或2。

一些實施例係關於式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0。

其他實施例係關於式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1。

其他實施例係關於式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為1。

其他實施例係關於式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1且p為1。

更多實施例係關於式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶及R⁸各自獨立地為氫、鹵素、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基。

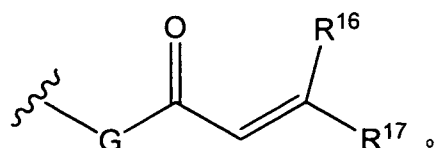
一些實施例係關於式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶為氫、氟、甲基或甲氧基。

一些實施例係關於式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶為氟。

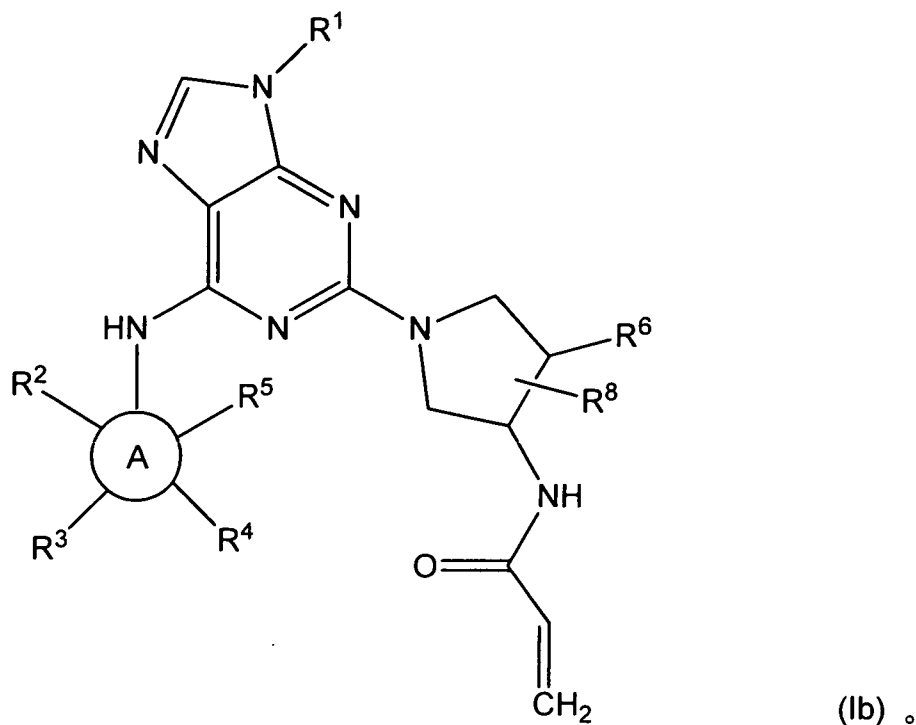
更多實施例係關於式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁸為氫、氟或甲基。

其他實施例係關於式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁸為甲基。

一些實施例係關於式(Ia)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁷為



一些實施例係關於式(I)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其具有式(Ib)：



其他實施例係關於式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 及 R^8 各自獨立地為氫、鹵素、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基。

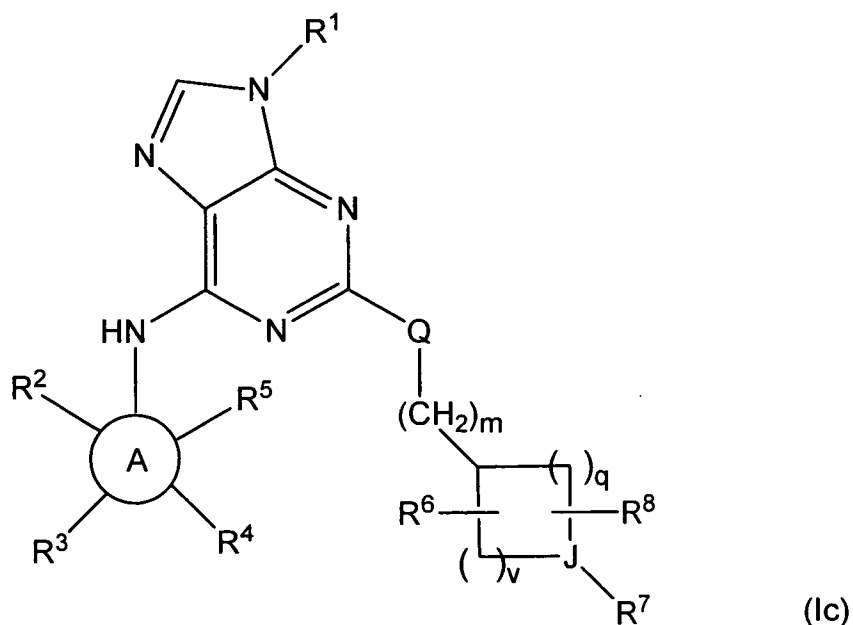
更多實施例係關於式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、氟、甲基或甲氧基。

一些實施例係關於式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氟。

其他實施例係關於式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫、氟或甲基。

其他實施例係關於式(Ib)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為甲基。

一些實施例係關於式(I)化合物之任一實施例之化合物或醫藥上可接受鹽，其具有式(Ic)：



其中

J為C或N；

q為0、1、2或3；及

v為0、1、2或3，

限制條件為q與v不能均為0。

其他實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中J為C。

其他實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中J為N。

一些實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為1。

一些實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為2。

更多實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為3。

更多實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中v為1。

其他實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中
 q 為1且 v 為1。

其他實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中
 q 為2且 v 為1。

其他實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中
 q 為3且 v 為1。

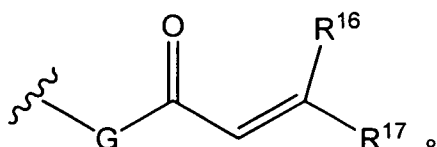
更多實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中
 R^6 為氫、鹵素或 C_1 - C_3 烷氧基。

一些實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中
 R^6 為氫、氟或甲氧基。

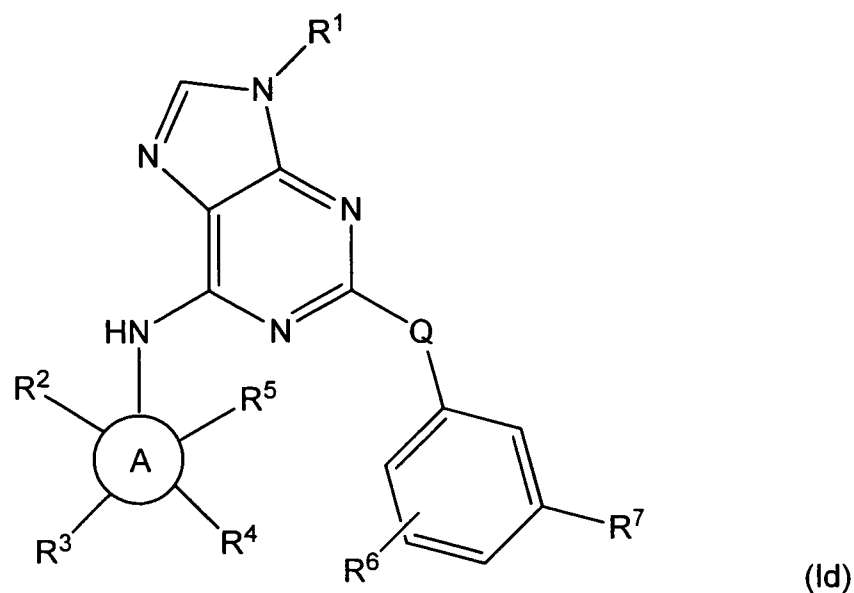
更多實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中
 R^8 為氫或 C_1 - C_3 烷基。

其他實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中
 R^8 為氫或甲基。

一些實施例係關於式(Ic)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中
 R^7 為



一些實施例係關於式(I)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學
 上可接受之鹽，其中 m 為0，其具有式(Id)：

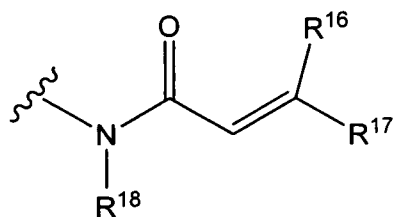


其中

Q為O或NR⁹。

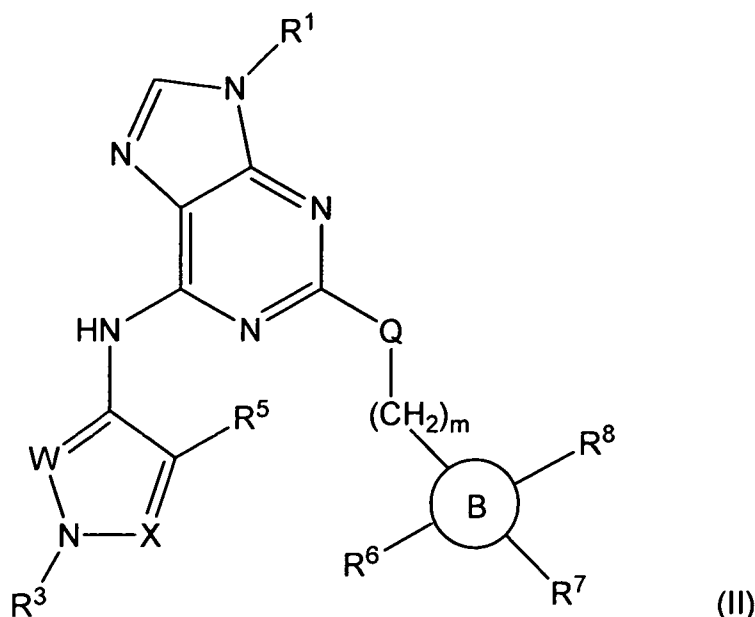
其他實施例係關於式(Id)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶不存在。

一些實施例係關於式(Id)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁷為



其他實施例係關於式(Id)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁶、R¹⁷及R¹⁸為氫。

本文所述之一些實施例係關於式(II)化合物：



其中

X為CH或N；

W為CR²或N，

限制條件為X及W之一為N且X與W不能均為N，其他限制條件為當W為CR²時，則R²及R⁵中之至少一者為氫；

R¹為氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、4至6員雜環烷基或4至6員雜芳基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基及C₁-C₃烷氧基組成之群的取代基取代，此外其中該C₃-C₆環烷基、4至6員雜環烷基及4至6員雜芳基各自獨立地視情況經1、2或3個選自由C₁-C₃烷基、羥基及C₁-C₃烷氧基組成之群的取代基取代；

R²及R⁵各自獨立地為氫、鹵素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、-N(R¹⁰)(R¹¹)、C₃-C₅環烷基或4至6員雜環烷基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基、C₁-C₆烷氧基及-N(R¹²)(R¹³)組成之群的取代基取代；

R³為不存在、氫、鹵素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、

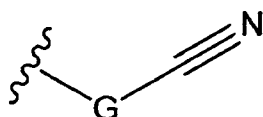
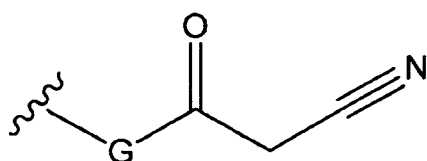
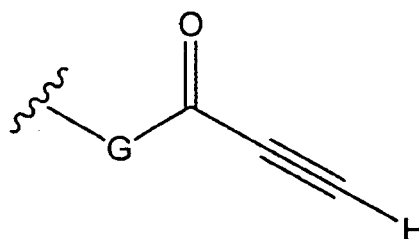
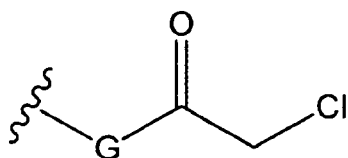
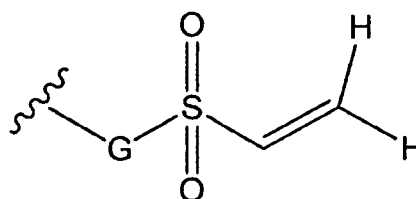
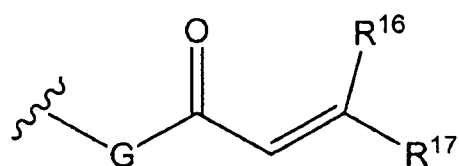
C₃-C₇環烷基或3至7員雜環烷基，其中該C₁-C₆烷基及該C₁-C₆烷氧基各自視情況經1、2或3個R¹⁴基團取代，且此外其中該C₃-C₇環烷基及該3至7員雜環烷基各自視情況經1、2或3個R¹⁵基團取代；

Q為不存在、O、S或NR⁹；

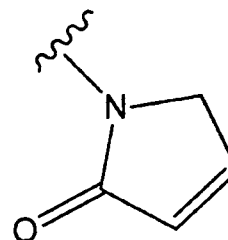
環B為不存在、C₃-C₁₀環烷基、3至10員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或5至12員雜芳基；

R⁶及R⁸各自獨立地為不存在、氫、鹵素、氰基、羥基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基或C₃-C₅環烷基，其中該C₁-C₃烷基視情況經羥基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₃烷氧基或C₃-C₅環烷基取代；

R⁷為



或



當環B上之R⁷之連接點為氮原子時，則G不存在，且當環B不存在或當環B上之R⁷之連接點為碳原子時，則G為-NR¹⁸-；

R⁹、R¹²及R¹³各自獨立地為氫或C₁-C₃烷基；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基；或當 R^{10} 及 R^{11} 各自為 C_1 - C_3 烷基時，則 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起可組合而形成4至7員雜環烷基環，其中所形成的該4至7員雜環烷基環視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{14} 獨立地為鹵素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-N(R^{19})(R^{20})$ 、 $-CON(R^{21})(R^{22})$ ，或3至7員雜環烷基，其中該3至7員雜環烷基視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{15} 獨立地為鹵素、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^{16} 及 R^{17} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經 $-N(R^{23})(R^{24})$ 取代，

限制條件為 R^{16} 及 R^{17} 可形成 C_3 - C_5 環烷基環；

R^{18} 為氫或 C_1 - C_3 烷基；

各 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及 R^{24} 獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基；及

m 為0、1或2，限制條件為當環B不存在時，則 m 為2；或

其醫藥學上可接受之鹽。

更多實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經羥基取代，此外其中該 C_3 - C_6 環烷基視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

一些實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基、乙基、異丙基或第三丁基。

一些實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為環丁基，視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

其他實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫、甲基、二氟甲基或甲氧基。

其他實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^2 為氫或甲基。

其他實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。

更多實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為氫、甲基或甲氧基。

一些實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 及 R^5 為氫。

一些實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 C_1 - C_6 烷基或3至7員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1或2個 R^{14} 基團取代，此外其中該3至7員雜環烷基視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

其他實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為氮雜環丁烷、吡咯啉或哌啉，其中該氮雜環丁烷、該吡咯啉及該哌啉各自視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

其他實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為甲基。

一些實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為3至7員雜環烷基，其中該3至7員雜環烷基視情況經1、2或3個 R^{15} 基團取代。

其他實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為哌啉，視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

更多實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q不存在。

其他實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為O。

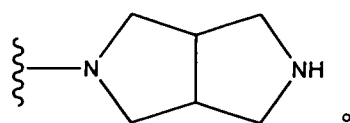
更多實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為 NR^9 。

其他實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 為 0。

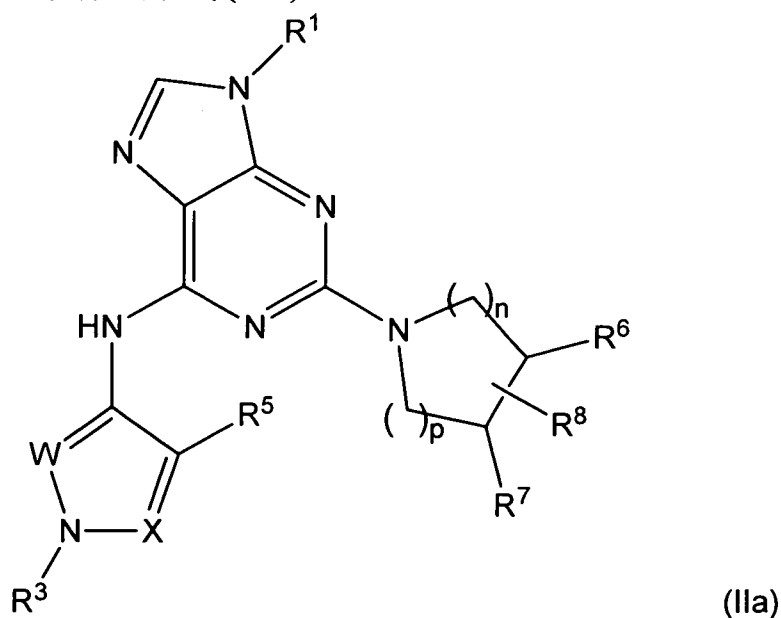
其他實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 為 1。

更多實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為3至10員雜環烷基。

一些實施例係關於式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為



一些實施例係關於式(II)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其具有式(IIa)：



其中

n 為 0、1 或 2；及

p 為 0、1 或 2。

一些實施例係關於式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為 0。

其他實施例係關於式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

n為1。

其他實施例係關於式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為1。

一些實施例係關於式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1且p為1。

更多實施例係關於式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 及 R^8 各自獨立地為氫、鹵素、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基。

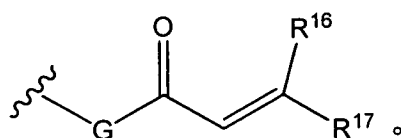
更多實施例係關於式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、氟、甲基或甲氧基。

一些實施例係關於式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氟。

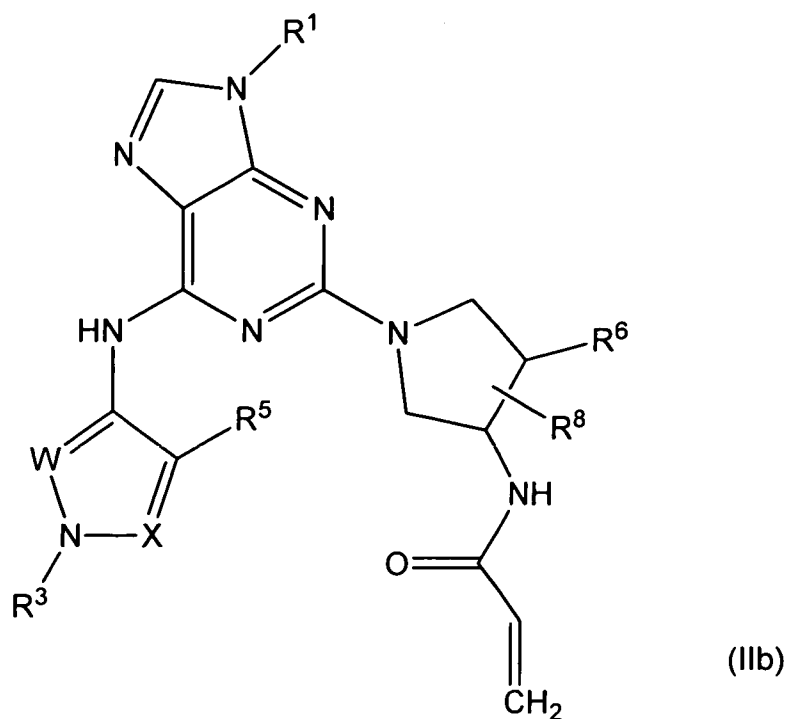
其他實施例係關於式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫、氟或甲基。

其他實施例係關於式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為甲基。

一些實施例係關於式(IIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為



一些實施例係關於式(II)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其具有式(IIb)：



其他實施例係關於式(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 及 R^8 各自獨立地為氫、鹵素、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基。

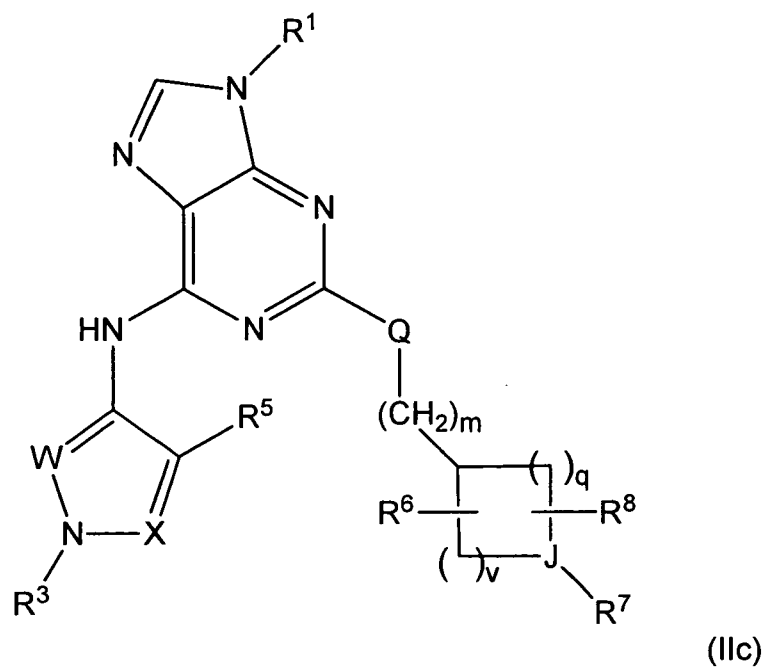
一些實施例係關於式(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、氟、甲基或甲氧基。

一些實施例係關於式(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氟。

其他實施例係關於式(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫、氟或甲基。

其他實施例係關於式(IIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為甲基。

一些實施例係關於式(II)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中 m 為0，其具有式(IIc)：



其中

J為C或N；

q為0、1、2或3；及

v為0、1、2或3，

限制條件為q與v不能均為0。

一些實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中J為C。

更多實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中J為N。

更多實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為1。

其他實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為2。

其他實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為3。

一些實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中v為1。

一些實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為1且 v 為1。

許多實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為2且 v 為1。

其他實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為3且 v 為1。

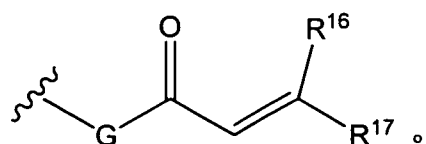
其他實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、鹵素或 C_1 - C_3 烷氧基。

一些實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、氟或甲氧基。

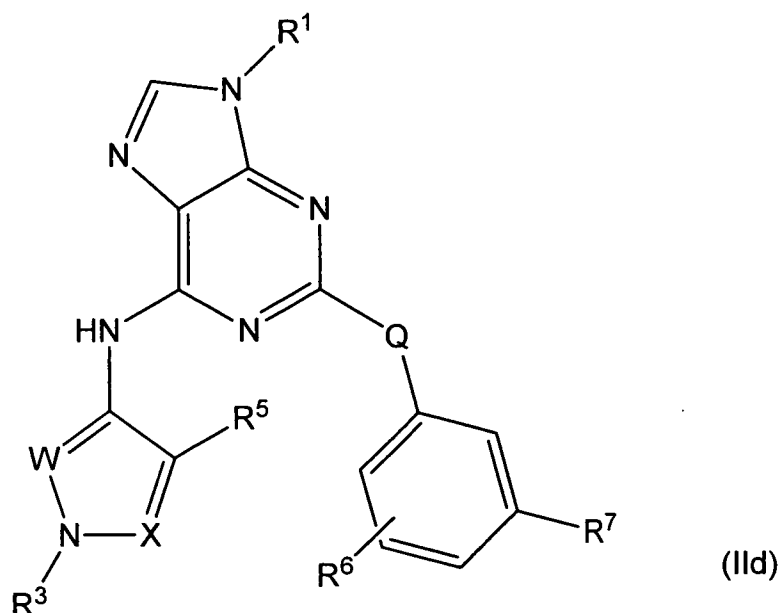
一些實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫或 C_1 - C_3 烷基。

更多實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫或甲基。

更多實施例係關於式(IIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為



一些實施例係關於式(II)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中 m 為0，其具有式(IIId)：

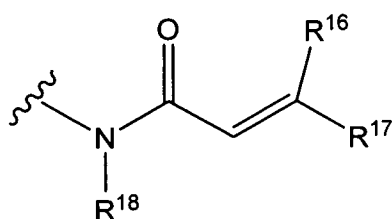


其中

Q為O或NR⁹。

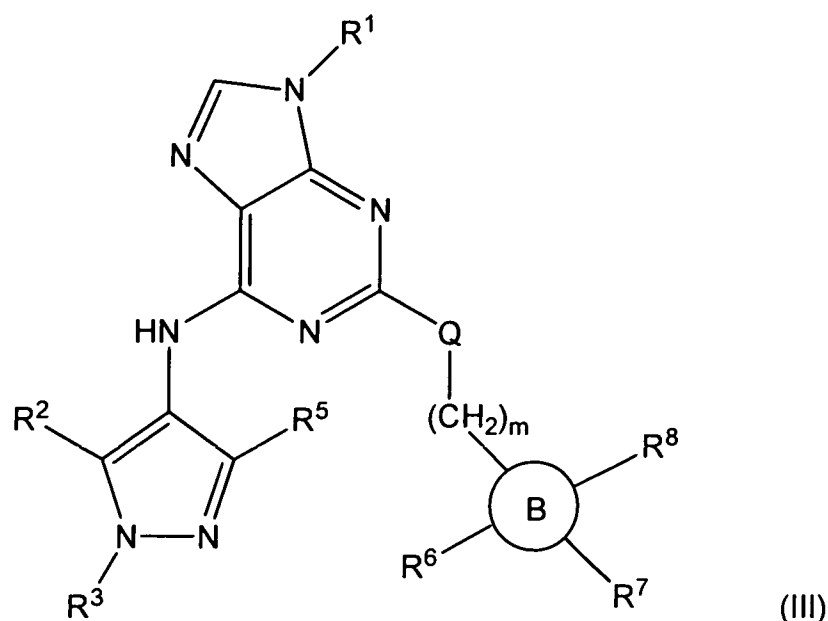
其他實施例係關於式(IIId)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶不存在。

一些實施例係關於式(IIId)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁷為



更多實施例係關於式(IIId)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁶、R¹⁷及R¹⁸為氫。

本文所述之一些實施例係關於式(III)化合物：



其中

R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、4至6員雜環烷基或4至6員雜芳基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基及 C_1 - C_3 烷氧基組成之群的取代基取代，此外其中該 C_3 - C_6 環烷基、4至6員雜環烷基及4至6員雜芳基各自獨立地視情況經1、2或3個選自由 C_1 - C_3 烷基、羥基及 C_1 - C_3 烷氧基組成之群的取代基取代；

R^2 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 C_3 - C_5 環烷基或4至6員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基及 $-N(R^{12})(R^{13})$ 組成之群的取代基取代；

限制條件為 R^2 或 R^5 中之至少一者為氫；

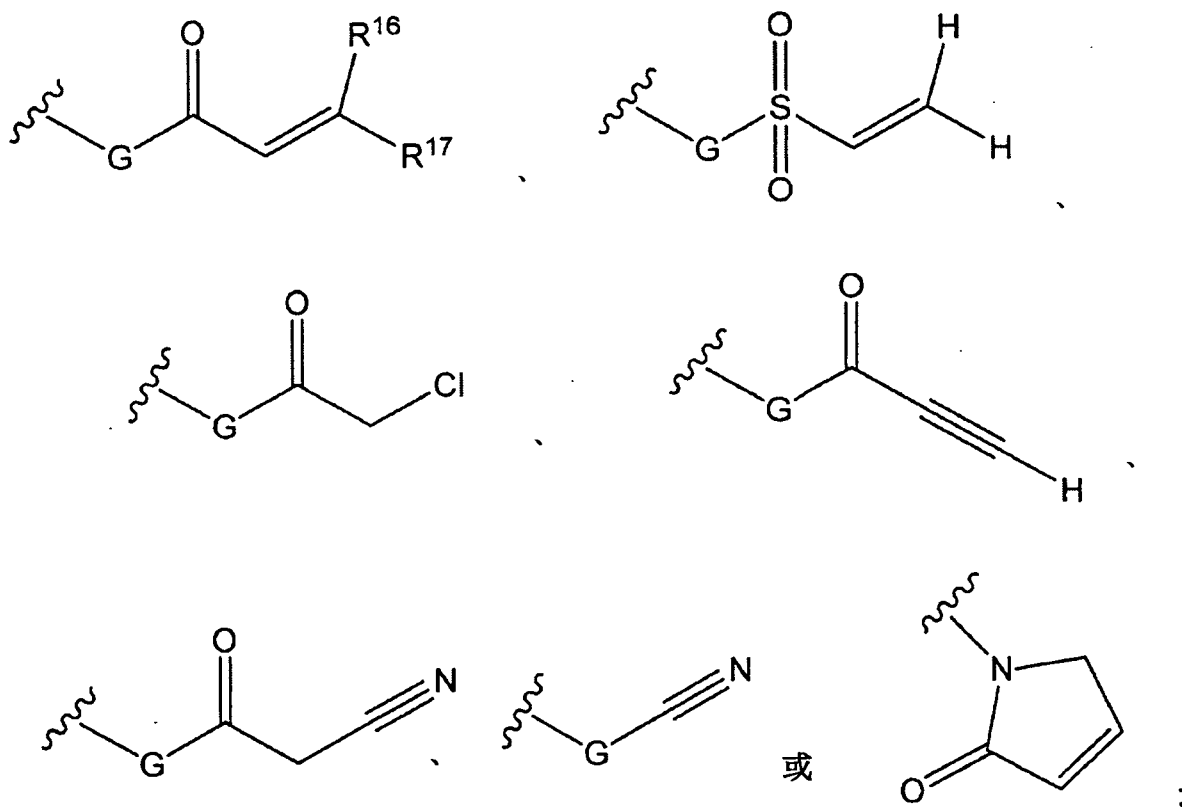
R^3 為不存在、氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 環烷基或3至7員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基及該 C_1 - C_6 烷氧基各自視情況經1、2或3個 R^{14} 基團取代，且此外其中該 C_3 - C_7 環烷基及該3至7員雜環烷基各自視情況經1、2或3個 R^{15} 基團取代；

Q為不存在、O、S或NR⁹；

環B為不存在、C₃-C₁₀環烷基、3至10員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或5至12員雜芳基；

R⁶及R⁸各自獨立地為不存在、氫、鹵素、氰基、羥基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基或C₃-C₅環烷基，其中該C₁-C₃烷基視情況經羥基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₃烷氧基或C₃-C₅環烷基取代；

R⁷為



當環B上之R⁷之連接點為氮原子時，則G不存在，且當環B不存在或當環B上之R⁷之連接點為碳原子時，則G為-NR¹⁸-；

R⁹、R¹²及R¹³各自獨立地為氫或C₁-C₃烷基；

R¹⁰及R¹¹各自獨立地為氫或C₁-C₆烷基；或當R¹⁰及R¹¹各自為C₁-C₃烷基時，則R¹⁰及R¹¹與其所連接之氮一起可組合而形成4至7員雜環烷基環，其中所形成的該4至7員雜環烷基環視情況經1、2、3或4個R¹⁵

基團取代；

各 R^{14} 獨立地為鹵素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-N(R^{19})(R^{20})$ 、 $-CON(R^{21})(R^{22})$ ，或3至7員雜環烷基，其中該3至7員雜環烷基視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{15} 獨立地為鹵素、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^{16} 及 R^{17} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經 $-N(R^{23})(R^{24})$ 取代，

限制條件為 R^{16} 及 R^{17} 可形成 C_3 - C_5 環烷基環；

R^{18} 為氫或 C_1 - C_3 烷基；

各 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及 R^{24} 獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基；及

m 為0、1或2，限制條件為當環B不存在時，則 m 為2；或

其醫藥學上可接受之鹽。

一些實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經羥基取代，此外其中該 C_3 - C_6 環烷基視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

其他實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基、乙基、異丙基或第三丁基。

其他實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為環丁基，視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

更多實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫、甲基、二氟甲基或甲氧基。

更多實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫或甲基。

一些實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。

一些實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為氫、甲基或甲氧基。

其他實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 及 R^5 為氫。

一些實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 C_1 - C_6 烷基或3至7員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1或2個 R^{14} 基團取代，此外其中該3至7員雜環烷基視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

其他實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為氮雜環丁烷、吡咯啉或哌啉，其中該氮雜環丁烷、該吡咯啉及該哌啉各自視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

其他實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為甲基。

其他實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為3至7員雜環烷基，其中該3至7員雜環烷基視情況經1、2或3個 R^{15} 基團取代。

其他實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為哌啉，視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

一些實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q不存在。

更多實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為O。

一些實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為 NR^9 。

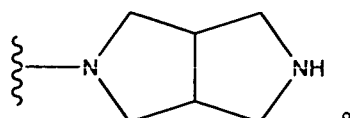
更多實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為0。

其他實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

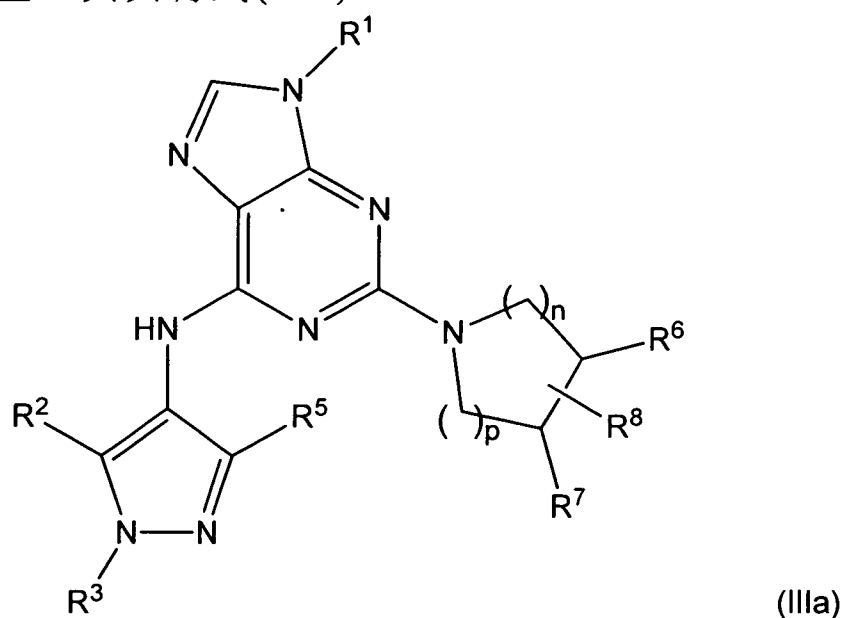
m為1。

一些實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為3至10員雜環烷基。

其他實施例係關於式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為



一些實施例係關於式(III)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其具有式(IIIa)：



其中

n為0、1或2；及

p為0、1或2。

更多實施例係關於式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0。

其他實施例係關於式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1。

其他實施例係關於式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中p為1。

其他實施例係關於式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為1且 p 為1。

更多實施例係關於式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 及 R^8 各自獨立地為氫、鹵素、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基。

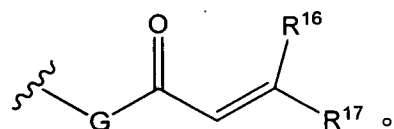
更多實施例係關於式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、氟、甲基或甲氧基。

一些實施例係關於式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氟。

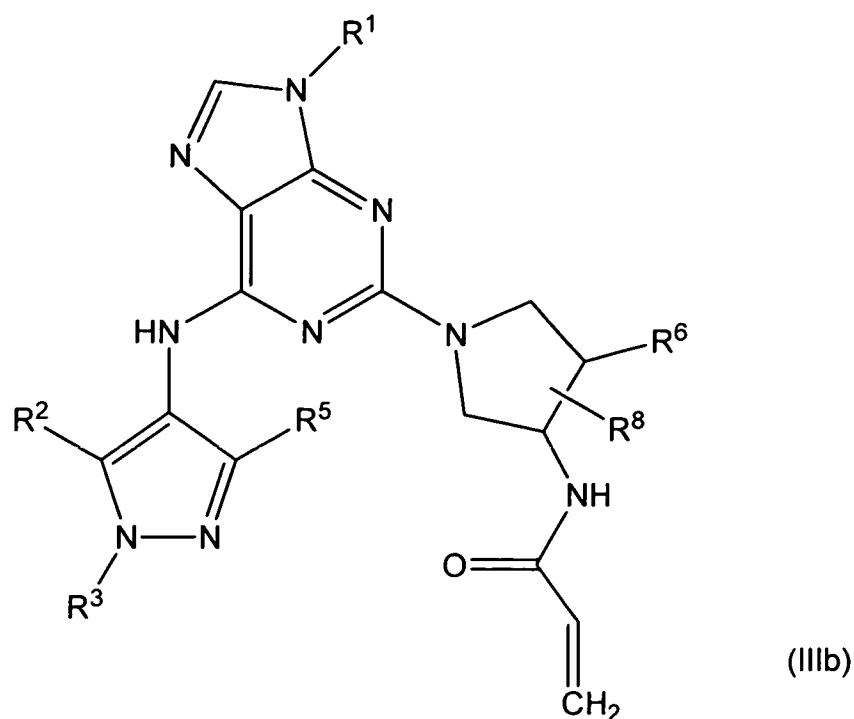
一些實施例係關於式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫、氟或甲基。

更多實施例係關於式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為甲基。

更多實施例係關於式(IIIa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為



一些實施例係關於式(III)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其具有式(IIIb)：



更多實施例係關於式(IIIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 及 R^8 各自獨立地為氫、鹵素、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基。

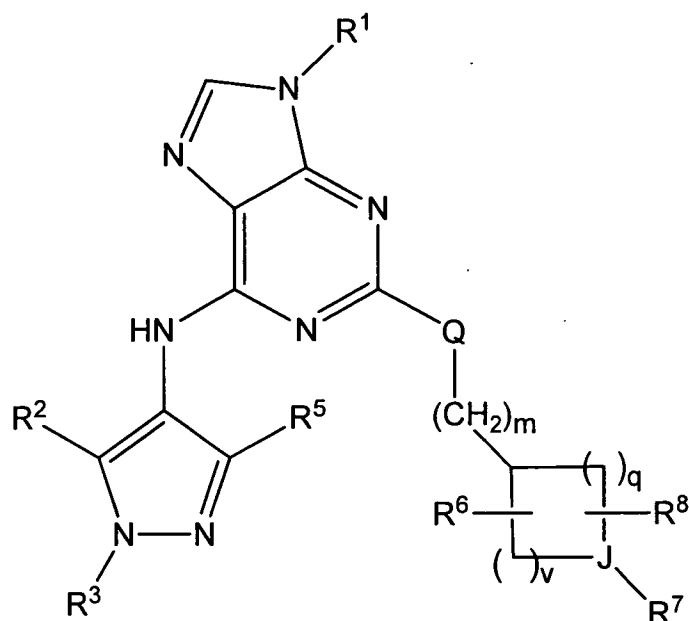
一些實施例係關於式(IIIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、氟、甲基或甲氧基。

其他實施例係關於式(IIIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氟。

其他實施例係關於式(IIIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫、氟或甲基。

更多實施例係關於式(IIIb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為甲基。

一些實施例係關於式(III)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其具有式(IIIc)：



(IIIc)

其中

J為C或N；

q為0、1、2或3；及

v為0、1、2或3，

限制條件為q與v不能均為0。

一些實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中J為C。

一些實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中J為N。

其他實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為1。

其他實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為2。

其他實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為3。

其他實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中v為1。

更多實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為1且 v 為1。

一些實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為2且 v 為1。

更多實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為3且 v 為1。

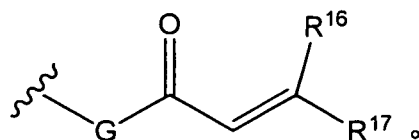
一些實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、鹵素或 C_1 - C_3 烷氧基。

其他實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、氟或甲氧基。

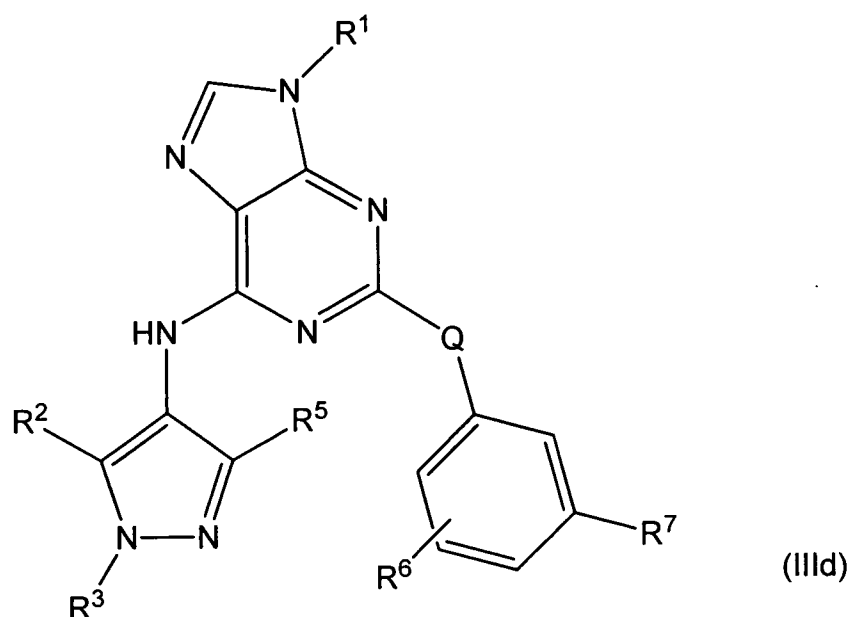
一些實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫或 C_1 - C_3 烷基。

其他實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫或甲基。

其他實施例係關於式(IIIc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為



一些實施例係關於式(III)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其中 m 為0，其具有式(IIIId)：

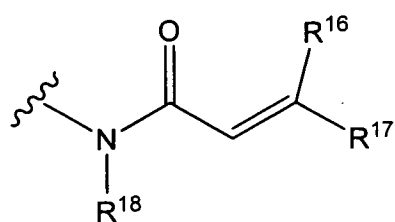


其中

Q為O或NR⁹。

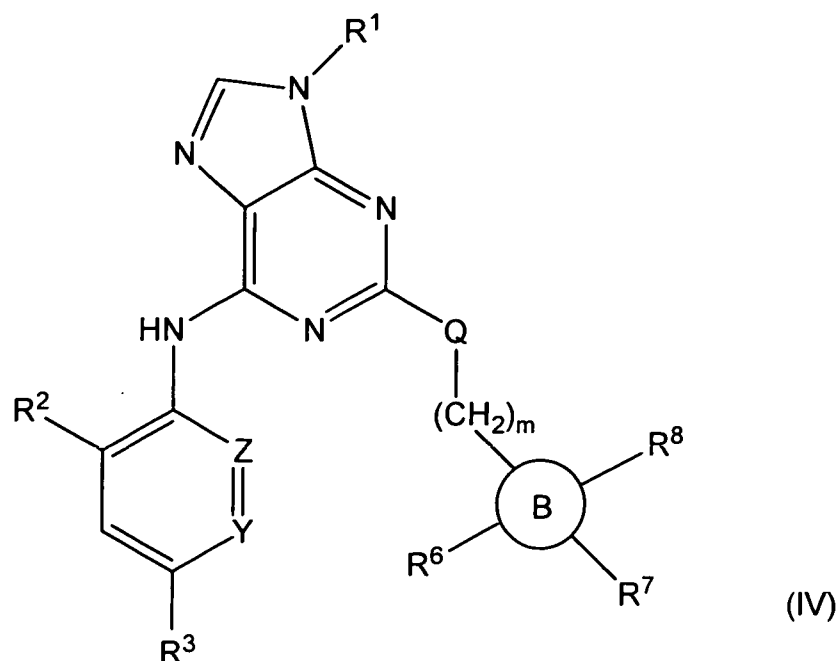
其他實施例係關於式(IIIId)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶不存在。

更多實施例係關於式(IIIId)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁷為



其他實施例係關於式(IIIId)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁶、R¹⁷及R¹⁸為氫。

本文所述之一些實施例係關於式(IV)化合物：



其中

Y為CR⁴或N；

Z為CH或N，

限制條件為Y與Z不能均為N；

R¹為氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、4至6員雜環烷基或4至6員雜芳基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基及C₁-C₃烷氧基組成之群的取代基取代，此外其中該C₃-C₆環烷基、該4至6員雜環烷基及該4至6員雜芳基各自獨立地視情況經1、2或3個選自由C₁-C₃烷基、羥基及C₁-C₃烷氧基組成之群的取代基取代；

R²為氫、鹵素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、-N(R¹⁰)(R¹¹)、C₃-C₅環烷基或4至6員雜環烷基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基、C₁-C₆烷氧基及-N(R¹²)(R¹³)組成之群的取代基取代；

R³為氫、鹵素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇環烷基或3至7員雜環烷基，其中該C₁-C₆烷基及該C₁-C₆烷氧基各自視情況經1、2或3個R¹⁴基團取代，且此外其中該C₃-C₇環烷基及該3至7員

雜環烷基各自視情況經1、2或3個 R^{15} 基團取代；

R^4 為氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，

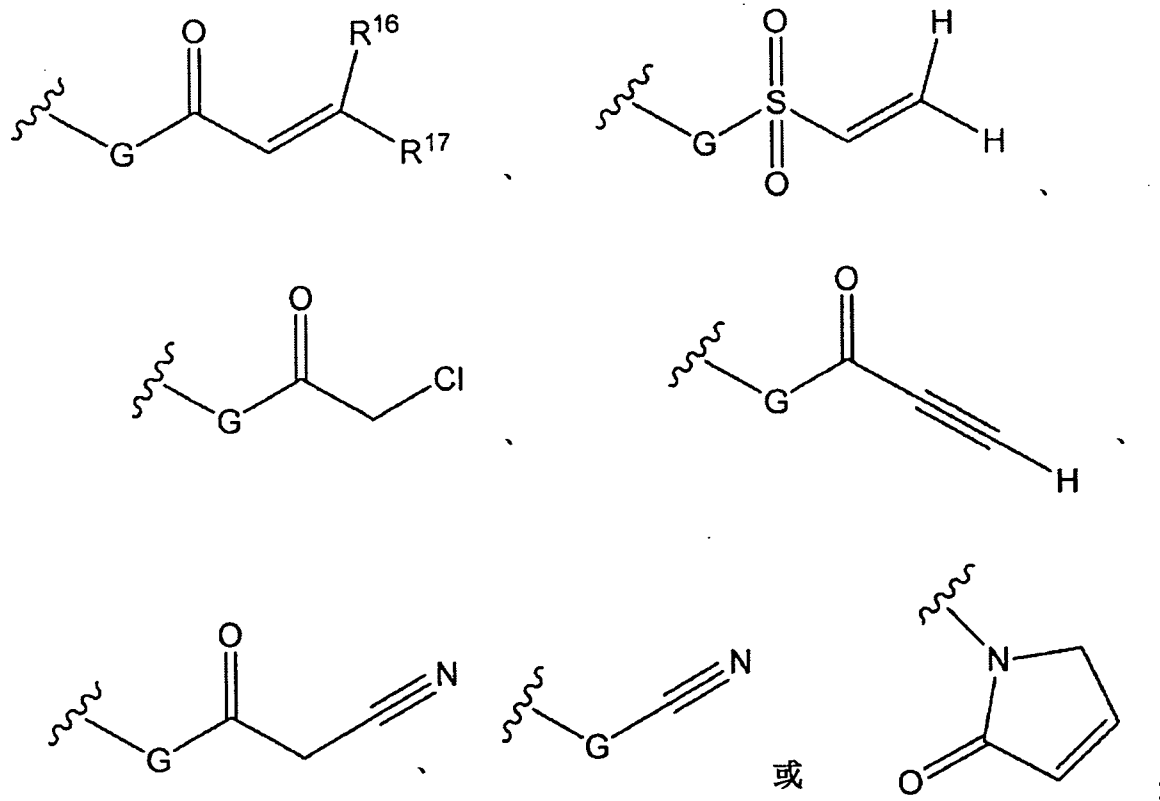
其中 R^3 與 R^4 可組合而形成 C_5 - C_7 環烷基環或5至7員雜環烷基環，此外其中該 C_5 - C_7 環烷基環及該5至7員雜環烷基環各自獨立地視情況經1、2或3個 R^{14} 基團取代；

Q為不存在、O、S或 NR^9 ；

環B為不存在、 C_3 - C_{10} 環烷基、3至10員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至12員雜芳基；

R^6 及 R^8 各自獨立地為不存在、氫、鹵素、氰基、羥基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_3 - C_5 環烷基，其中該 C_1 - C_3 烷基視情況經羥基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_3 - C_5 環烷基取代；

R^7 為



當環B上之 R^7 之連接點為氮原子時，則G不存在，且當環B不存在或當環B上之 R^7 之連接點為碳原子時，則G為 $-NR^{18}-$ ；

R^9 、 R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基；或 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起可組合而形成4至7員雜環烷基環，其中該4至7員雜環烷基環視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{14} 獨立地為鹵素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-N(R^{19})(R^{20})$ 、 $-CON(R^{21})(R^{22})$ ，或3至7員雜環烷基，其中該3至7員雜環烷基視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{15} 獨立地為鹵素、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^{16} 及 R^{17} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經 $-N(R^{23})(R^{24})$ 取代，

限制條件為 R^{16} 及 R^{17} 可形成 C_3 - C_5 環烷基環；

R^{18} 為氫或 C_1 - C_3 烷基；

各 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及 R^{24} 獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基；及

m 為0、1或2，限制條件為當環B不存在時，則 m 為2；或

其醫藥學上可接受之鹽。

一些實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為 CR^4 。

更多實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為CH。

一些實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為 CR^4 且Z為CH。

更多實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為 CR^4 且Z為N。

其他實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為N且Z為CH。

其他實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經經基取代，此外其中該 C_3 - C_6 環烷基視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

其他實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為甲基、乙基、異丙基或第三丁基。

一些實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為環丁基，視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

一些實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為3至7員雜環烷基，其中該3至7員雜環烷基視情況經1、2或3個 R^{15} 基團取代。

更多實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為哌啶，視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

其他實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為哌嗪，視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。

其他實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為哌嗪，視情況經甲基取代。

一些實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為4-甲基哌嗪。

更多實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫、鹵素、三氟甲基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。

其他實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫、氟、三氟甲基、甲基或甲氧基。

其他實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫。

一些實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為氫。

一些實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為氫、鹵素或 C_1 - C_3 烷基。

更多實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q不存在。

更多實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為O。

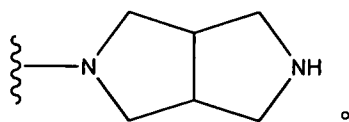
其他實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Q為 NR^9 。

其他實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為0。

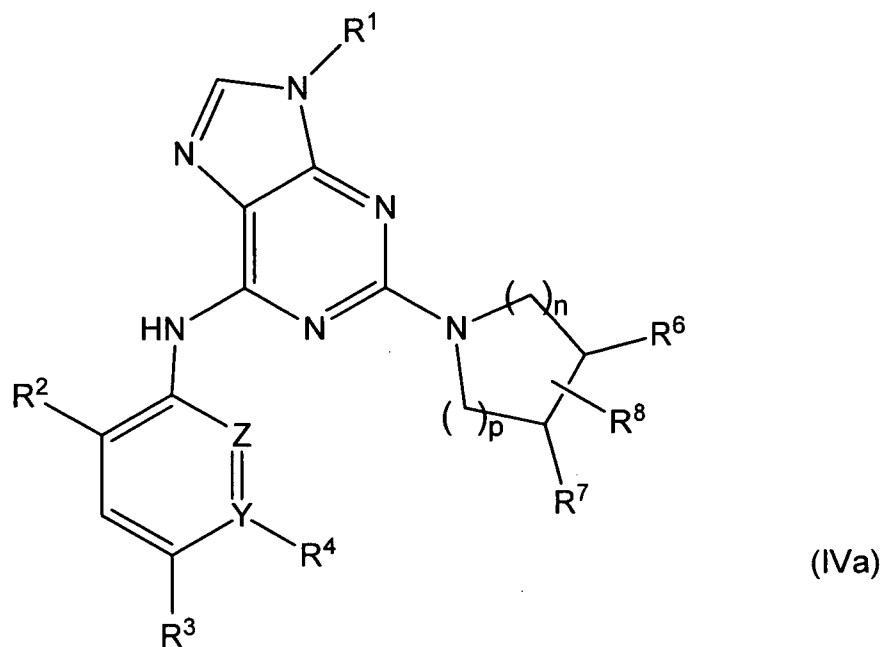
一些實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1。

一些實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為3至10員雜環烷基。

其他實施例係關於式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B為



一些實施例係關於式(IV)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其具有式(IVa)：



其中

n 為0、1或2；及

p 為0、1或2。

一些實施例係關於式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為0。

更多實施例係關於式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為1。

更多實施例係關於式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 p 為1。

一些實施例係關於式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為1且 p 為1。

一些實施例係關於式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 及 R^8 各自獨立地為氫、鹵素、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基。

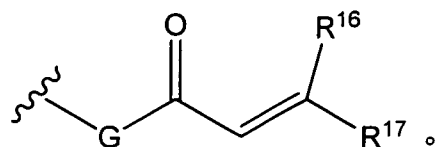
其他實施例係關於式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、氟、甲基或甲氧基。

其他實施例係關於式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氟。

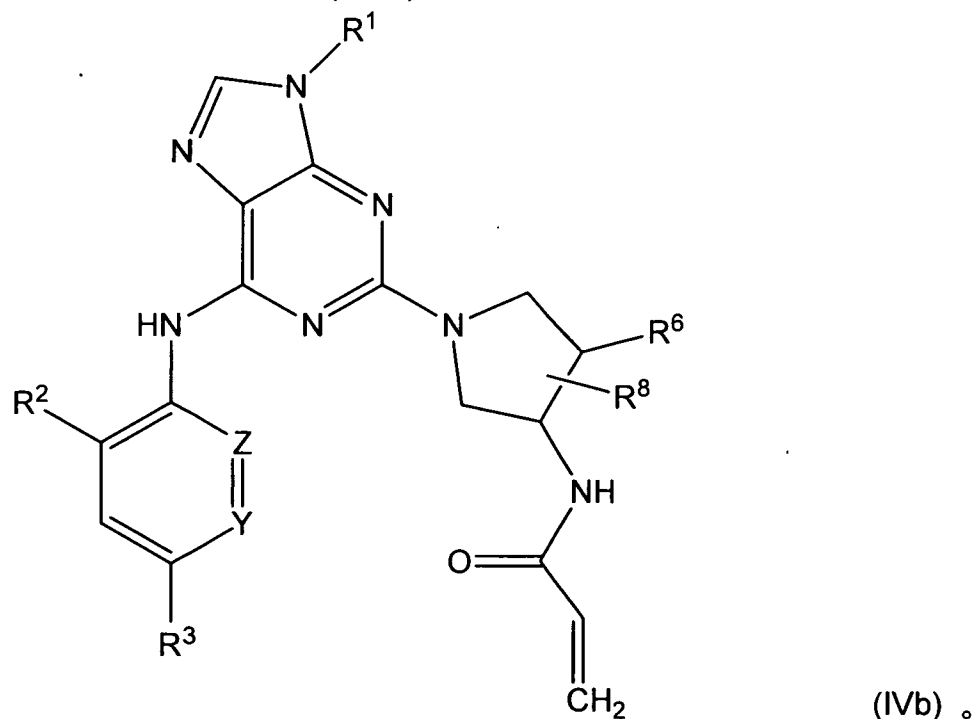
其他實施例係關於式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫、氟或甲基。

一些實施例係關於式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為甲基。

其他實施例係關於式(IVa)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為



一些實施例係關於式(IV)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其具有式(IVb)：



更多實施例係關於式(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 及 R^8 各自獨立地為氫、鹵素、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基。

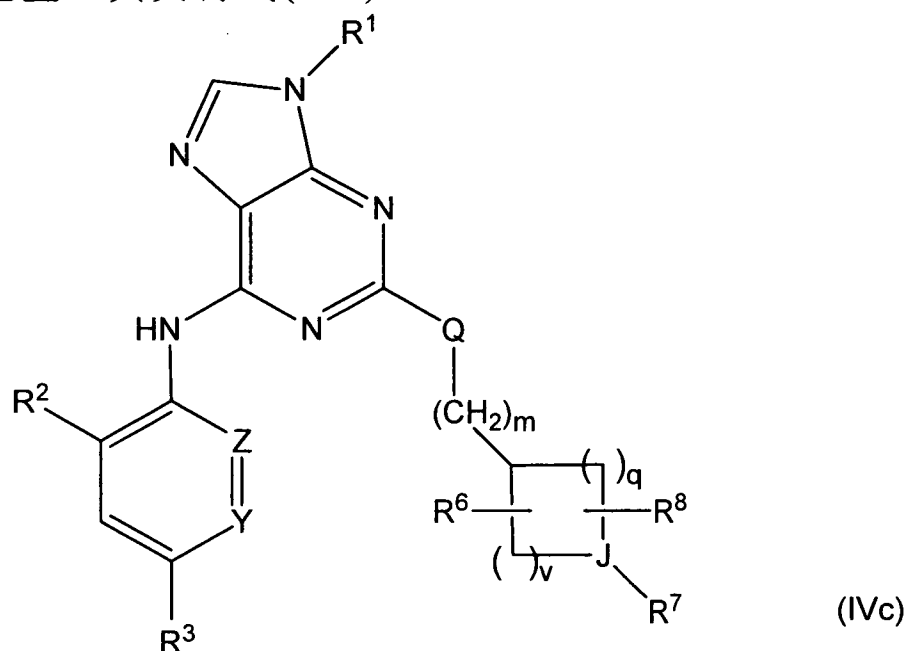
一些實施例係關於式(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、氟、甲基或甲氧基。

更多實施例係關於式(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氟。

其他實施例係關於式(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫、氟或甲基。

其他實施例係關於式(IVb)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為甲基。

一些實施例係關於式(IV)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學上可接受之鹽，其具有式(IVc)：



其中

J為C或N；

q為0、1、2或3；及

v為0、1、2或3，

限制條件為q與v不能均為0。

一些實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中J為C。

更多實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中J為N。

更多實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為1。

一些實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為2。

一些實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為3。

其他實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 v 為1。

其他實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為1且 v 為1。

其他實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為2且 v 為1。

一些實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 q 為3且 v 為1。

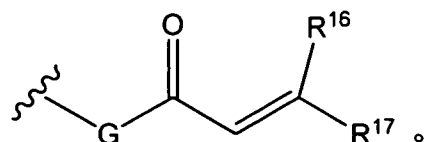
一些實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、鹵素或 C_1 - C_3 烷氧基。

更多實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氫、氟或甲氧基。

更多實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫或 C_1 - C_3 烷基。

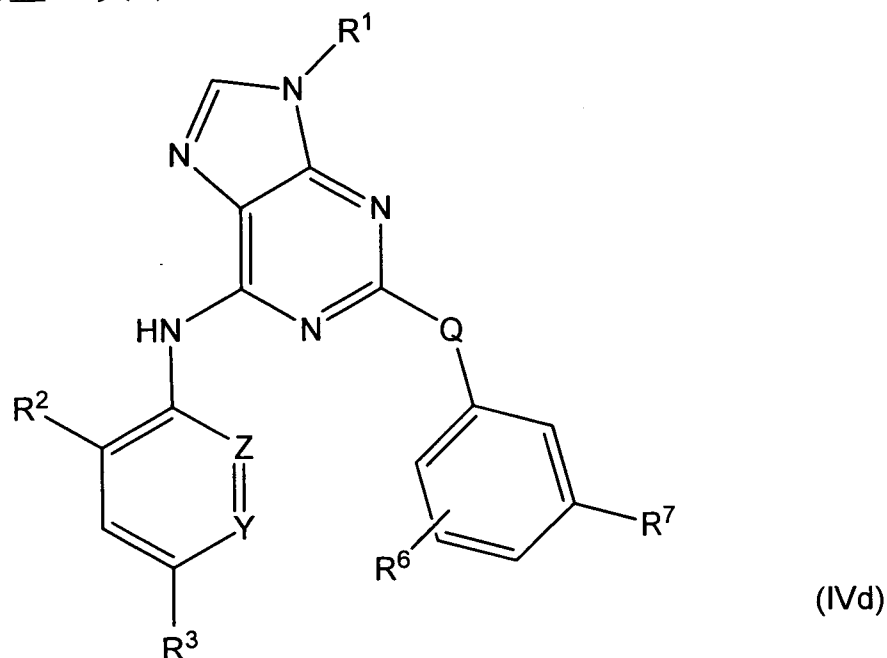
其他實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^8 為氫或甲基。

其他實施例係關於式(IVc)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^7 為



一些實施例係關於式(IV)化合物之任一實施例之化合物或醫藥學

上可接受之鹽，其中m為0，其具有式(IVd)：

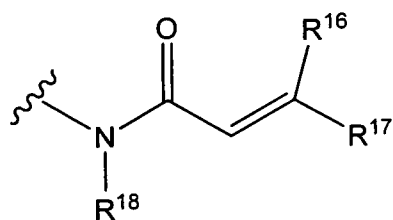


其中

Q為O或NR⁹。

其他實施例係關於式(IVd)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶不存在。

一些實施例係關於式(IVd)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁷為



其他實施例係關於式(IVd)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹⁶、R¹⁷及R¹⁸為氫。

在一些實施例中，化合物係選自：

(S)-N-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3R,4R)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-(3-((9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氧基)苯基)丙烯醯胺三氟乙酸酯；

(*S*)-*N*-(1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

1-(3-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-(1-(9-(第三丁基)-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺；

(*S*)-*N*-(1-(9-(第三丁基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-3-甲基吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

(*S*)-*N*-(1-(9-異丙基-6-((3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺；

N-(1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺；

N-((*反*)-3-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺；

(*S*)-*N*-(1-(9-環丁基-6-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

1-((順)-5-(9-乙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((順)-5-(6-((1,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((順)-5-(9-(第三丁基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((反)-3-氟-4-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((反)-3-氟-4-((9-甲基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((順)-5-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮；

N-(3-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氧基)苯基)丙烯醯胺；

N-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺；

N-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氮雜環丁-3-基)-*N*-甲基丙烯醯胺；

1-((順)-5-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮；

(*R*)-1-(3-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(*R*)-1-(3-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

N-((反)-3-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)胺基)環丁基)-*N*-甲基丙烯醯胺；

N-((*反*)-3-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氧基)環丁基)-*N*-甲基丙烯醯胺；

1-((*反**)-3-氟-4-((9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

N-(1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氮雜環丁-3-基)-*N*-甲基丙烯醯胺；

1-(3-((9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)胺基)-3-甲基氮雜環丁-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((*順*)-5-(9-甲基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((*順*)-5-(9-甲基-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮；

(*S*)-*N*-(1-(9-乙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

(*S*)-*N*-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-異丙基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

(*S*)-*N*-(1-(6-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

(*S*)-*N*-(1-(9-甲基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-(1-(9-異丙基-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺；

(*S*)-*N*-(1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

(*S*)-*N*-(1-(9-異丙基-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-(1-(6-((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺；

(*S*)-*N*-(1-(6-((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-(1-(9-異丙基-6-((1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*S*)-1-(9-異丙基-6-((1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

(*S*)-*N*-(1-(9-(2-羥基乙基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((*反*)-1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-甲氧基吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*S*)-1-(9-(1-羥基丙-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*S*)-1-(9-(第三丁基)-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((*順**)-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-甲氧基吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*S*,4*R*)-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-甲基吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(9-(第三丁基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(9-(第三丁基)-6-((3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-(1-(9-乙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺；

(*R*)-1-(3-((9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮；

1-((*反*)-3-氟-4-((9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(*R*)-1-(3-((9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

(*S*)-*N*-(1-(6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-(1-甲基環丙基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-甲氧基吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-甲氧基吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

1-((*順*)-5-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-3*a*-甲氧基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

1-((3*R*,4*R*)-3-(((9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氧基)甲基)-4-甲氧基吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮；

N-((3*S*,4*S*)-1-(6-((1-(2-(二甲基胺基)乙基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(9-(第三丁基)-6-((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((*S*)-1-(9-異丙基-6-((1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(9-(第三丁基)-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((3-甲氧基-1-((*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

1-(順-3*a*-氟-5-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮；

(*R*)-*N*-(4,4-二氟-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(9-乙基-6-((3-甲氧基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(9-乙基-6-((3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((3-乙基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(9-乙基-6-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-甲基-6-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(6-((1-(2-羥基丙基)-3-甲氧基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(6-((1-(2-羥基丙基)-3-甲氧基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((5-甲基-1-((*R*)-1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(9-乙基-6-((1-(2-羥基丙基)-3-甲氧基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((3-甲氧基-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((1-乙基-3-甲氧基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；及

N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺，或

其醫藥學上可接受之鹽。

在某些實施例中，化合物係選自：

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(9-乙基-6-((3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-甲基-6-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((3-甲氧基-1-((*S*)-1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((1-乙基-3-甲氧基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；

N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；及

N-((3*R*,4*R*)-1-(6-((4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)胺基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺，或

其醫藥學上可接受之鹽。

一些實施例係關於醫藥組合物，其包含式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物之任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

其他實施例係關於式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物之任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與抗腫瘤劑之組合，用於治療癌症。

更多實施例係關於治療哺乳動物之異常細胞生長的方法，包含向該哺乳動物投與有效治療異常細胞生長之量的式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之任一實施例之組合

物。

其他實施例係關於治療哺乳動物之異常細胞生長的方法，包含向該哺乳動物投與有效治療異常細胞生長之量的式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物之任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

其他實施例係關於治療異常細胞生長之方法，其中該異常細胞生長為癌症。

其他實施例係關於治療癌症之方法，其中癌症係選自由以下組成之群：基細胞癌症、神經管胚細胞瘤癌症、肝癌、橫紋肌肉瘤、肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陽莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血症、淋巴細胞淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統贅瘤、原發中樞神經系統淋巴瘤、脊髓腫瘤、腦幹神經膠質瘤及垂體腺瘤，或一或多種前述癌症之組合。

其他實施例係關於治療肺癌之方法，其中肺癌為非小細胞肺癌。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本文可使用以下縮寫：aq.(水溶液)；Boc (第三丁氧基羰基)；Boc₂O (二碳酸二第三丁酯)；ca.(約)；CBZ-Cl (苯甲氧甲醯氯)；DAST ((二乙胺基)三氟化硫)；DBAD (偶氮二甲酸二苯甲酯)；DCM (二氯甲烷)；DEA (二乙胺)；DIEA (二異丙基乙胺)；DIPEA (*N,N*-二

異丙基乙胺)；DMAP (4-二甲胺基吡啶)；DMF (二甲基甲醯胺)；DMSO (二甲亞砜)；dppf (1,1'-雙(二苯基膦烷基)二茂鐵)；EDC (1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺)；ee (對映異構體過量)；eq (當量)；Et (乙基)；EtOH (乙醇)；EtOAc (乙酸乙酯)；FBS (胎牛血清)；HOAc (乙酸)；HOBt (羥基苯并三唑)；HPLC (高效液相層析)；hr (小時或小時數)；iPrOH (異丙醇)；iPrOAc (乙酸異丙酯)；LAH (氫化鋰鋁)；LCMS (液相層析-質譜)；LRMS (低解析度質譜)；mCPBA (間氯過氧苯甲酸)；Me (甲基)；MeOH(甲醇)；min(分鐘或分鐘數)；MTBE (甲基第三丁基醚)；N(常態)；N/A (未獲得)；nBuLi (正丁基鋰)；nBuOH (正丁基醇)；N/D (不確定)；NMM (*N*-甲基嗎啉)；NMR (核磁共振)；Pd/C (鈀/碳)；Ph(苯基)；RPMI (羅斯威爾帕克紀念研究所 (Roswell Park Memorial Institute))；rt (室溫)；sat. (飽和)；SFC (超臨界流體層析法)；TEA (三乙胺)；PentOH (第三戊基醇)；TFA (三氟乙酸鹽)；THF (四氫呋喃)；TLC (薄層層析法)；TsOH (對甲基苯磺酸)；及UPLC (超高效液相層析)。

如本文所使用，術語「鹵素」係指氟、氯、溴或碘原子，或氟、氯、溴或碘。此外，術語「鹵素」係指F、Cl、Br或I。例如術語氟(fluorine)、氟(fluoro)及F在本文中應理解為等效的。

如本文所使用，術語「烷基」係指具有直鏈或分支鏈部分之飽和單價烴基，在某些實施例中，其含有1至6個或1至3個碳原子。術語「C₁-C₆烷基」係指含有1至6個碳原子、具有直鏈或分支鏈部分的烷基。術語「C₁-C₆烷基」在其定義範圍內包括術語「C₁-C₃烷基」及「C₁-C₄烷基」。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、3-戊基、異戊基、新戊基、(R)-2-甲基丁基、(S)-2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,3-二甲基丙基、2,3-二甲基丁基、己基及類似者。

如本文所使用，術語「烯基」係指具有至少一個碳-碳雙鍵的飽和單價烴基，在某些實施例中，其含有2至6個碳原子。烯基包括直鏈與分支鏈部分。術語「C₂-C₆烯基」係指含有2至6個碳原子、具有直鏈或分支鏈部分的烯基。雙鍵可為或可不為連至另一基團的连接點。烯基包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、丁烯基、戊烯基、3-己烯基及類似者。

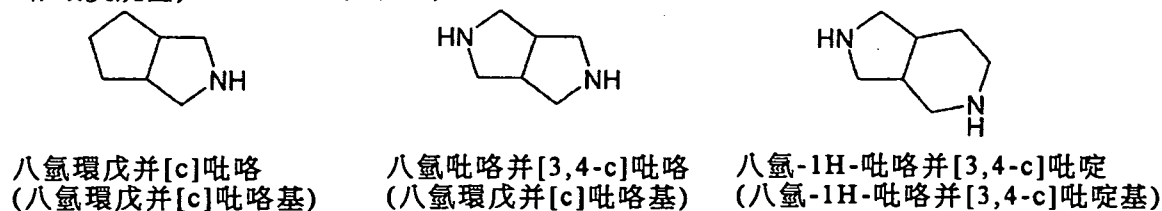
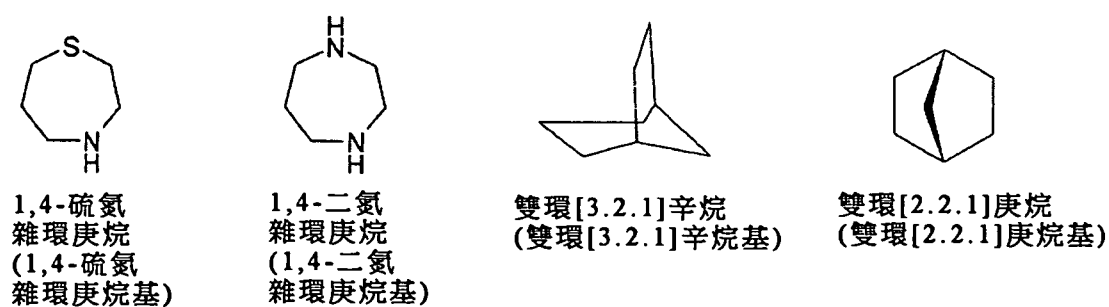
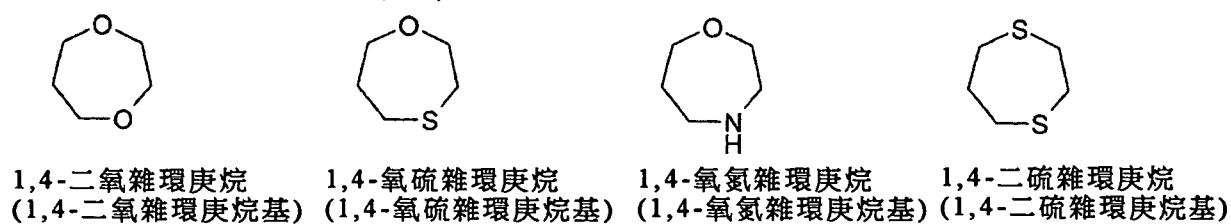
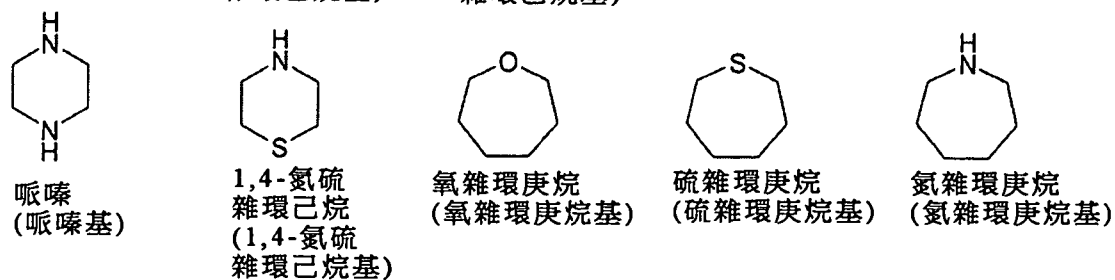
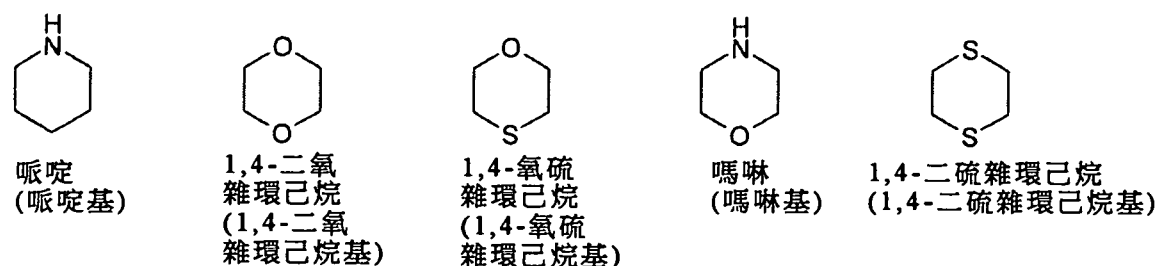
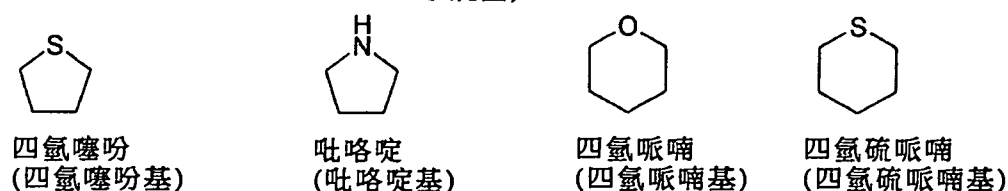
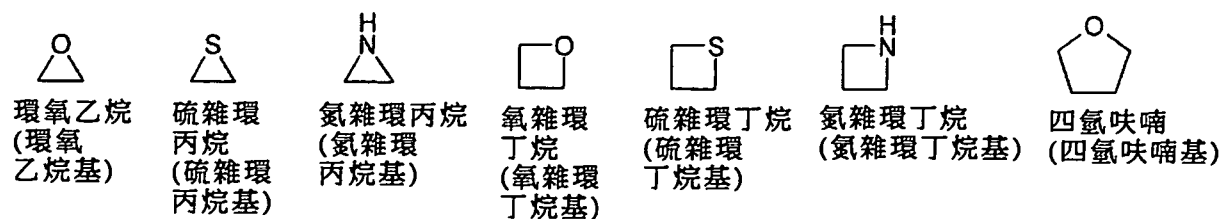
如本文所使用，術語「炔基」係指具有至少一個碳-碳參鍵的飽和單價烴基，在某些實施例中，其含有2至6個碳原子。炔基包括直鏈與分支鏈部分。術語「C₂-C₆炔基」係指含有2至6個碳原子、具有直鏈或分支鏈部分的炔基。參鍵可為或可不為連至另一基團的连接點。炔基包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、2-甲基-2-丙炔基、丁炔基、戊炔基、3-己炔基及類似者。

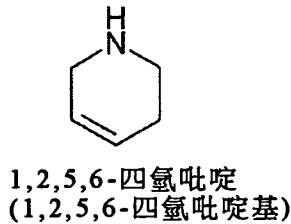
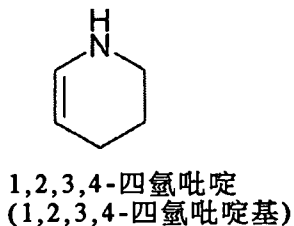
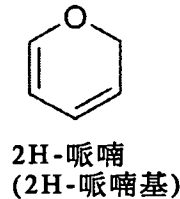
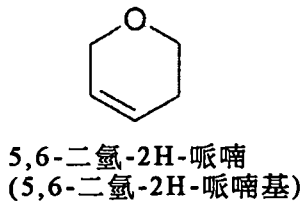
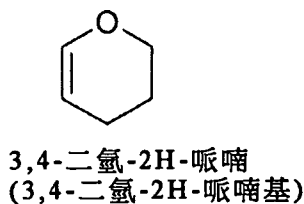
如本文所使用，術語「烷氧基」係指單鍵鍵結至氧原子的烷基。烷氧基之连接點係經由氧原子連至分子。烷氧基可描繪為烷基-O-。術語「C₁-C₆烷氧基」係指含有1至6個碳原子、具有直鏈或分支鏈部分的烷氧基。術語「C₁-C₆烷氧基」在其定義範圍內包括術語「C₁-C₃烷氧基」。烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、己氧基及類似者。

如本文所使用，術語「環烷基」係指非芳族、單環、稠合或橋接雙環或三環碳環基團，在某些實施例中，其含有3至10個碳原子。如本文所使用，環烷基可視情況含有1或2個雙鍵。術語「環烷基」亦包括螺環烷基，包括經單個原子連接的多環系統。術語「C₃-C₁₀環烷基」、「C₃-C₇環烷基」、「C₃-C₆環烷基」、「C₃-C₅環烷基」、「C₃-C₄環烷基」及「C₅-C₇環烷基」分別含有3至10個、3至7個、3至6個、3至5個、3至4個及5至7個個碳原子。環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、八氫并環戊二

烯基、八氫-1H-茛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[3.2.1]辛基、雙環[5.2.0]壬基、金剛烷基及類似者。

如本文所使用，術語「雜環烷基」係指非芳族、單環、稠合或橋接雙環或三環，或螺環基團，在某些實施例中，其含有總共3至10個環原子，其中1至4個環原子為獨立地選自氮、氧及硫的雜原子，且其中硫原子可視情況經氧化而具有1或2個氧原子，其餘環原子為碳，其限制條件為該等環系統可不含有兩個相鄰氧原子或兩個相鄰硫原子。雜環烷基環亦可在任何可用碳原子上經側氧基(=O)取代。環亦可具有一或多個雙鍵。此外，該等基團可經由碳原子或雜原子(若可能)鍵結至本文所揭示實施例之化合物之其餘部分。術語「3至10員雜環烷基」、「3至7員雜環烷基」及「4至6員雜環烷基」分別含有3至10個、3至7個及3至6個碳原子。雜環烷基之實例包括(但不限於)：





如本文所使用，術語「芳基」係指衍生自芳族烴的基團，在某些實施例中，該芳族烴含有6至10個碳原子。術語「C₆-C₁₀芳基」含有6至10個碳原子。此等基團之實例包括(但不限於)苯基及萘基。術語「芳基」亦包括其中芳族環與一或多個環稠合的稠合多環芳族環系統。實例包括(但不限於)1-萘基、2-萘基、1-蒽基及2-蒽基。術語「芳基」如其在本文中所用，其範疇內亦包括其中芳族環與一或多個非芳族環稠合的基團，諸如二氫茛基、啡啶基或四氫萘基，其中連接基團或連接點位於芳族環上。

如本文所使用，術語「雜芳基」係指芳族單環或雙環雜環基，其環中具有總共5至12個原子且含有2至9個碳原子及1至4個各自獨立地選自氮、氧及硫之雜原子，其限制條件為該基團之環不含有兩個相鄰氧原子或兩個相鄰硫原子。術語「5至12員雜芳基」、「4至6員雜芳基」及「3至5員雜芳基」分別含有5至12個環原子、4至6個環原子及3至5個環原子。雜芳基包括苯并稠合環系統。雜芳基之實例包括(但不限於)吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、呋咕基、噻二唑基、噻唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、三嗪基、吡啶基、異吡啶基、吡啶嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋咕基、噻吩

基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹諾啉基、嘧啶基、吡啉基、酞
嗪基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、喋啶基及類似者。

如本文所使用，術語「5至12員雜芳基」之範疇內亦包括苯并稠合的不飽和氮雜環，其係指其中雜原子環與一或多個芳族環稠合的雜環基。實例包括(但不限於)二氫吲哚基、異吲哚啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及其類似者。

除非另外指明，否則如本文所使用，術語「治療」意謂逆轉、減輕、抑制該術語所應用之病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀的發展，或預防該病症或病狀或該病症或病狀之一或多種症狀。除非另外指明，否則如本文中所用，術語「治療(treatment)」係指治療行動(act of treating)，因為「治療(treating)」在上文剛剛定義。

如本文所使用，「有效」量係指物質、藥劑、化合物或組合物單獨或與其他藥劑或物質組合之量，此量為足以降低疾病症狀之嚴重度、增加無疾病症狀期之頻率及持續時間，或預防因疾病罹患度所致之障礙或失能的量，其呈單次劑量形式或依據多次劑量療程。一般技術者將能夠基於諸如個體體型、個體症狀之嚴重度及所選特定組合物或投與途徑之因素來確定此等量。個體可為人類或非人類哺乳動物(例如家兔、大鼠、小鼠、猴或其他低等靈長類動物)。

本文所揭示之實施例包括經同位素標記之化合物，該等同於式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)中所述之彼等物，但其中一或多個原子置換為原子質量或質量數不同於自然界中通常所發現之原子質量或質量數的原子。可併入本文所揭示實施例之化合物中之同位素實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如(但不限於) ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素的本文所述化合物及該等化合物之醫藥上可接受鹽屬於本發明實施例之範疇內。本文所揭示實

施例之某些經同位素標記之化合物，例如合併放射性同位素(諸如 ^3H 及 ^{14}C)之彼等物，適用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氚化(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)同位素因其容易製備及可偵測性而尤佳。此外，用諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素取代可得到由於代謝穩定性更大而產生的某些治療優勢，例如活體內半衰期延長或劑量需求減少，且因此在一些情況下可為較佳。本文所揭示實施例之經同位素標記之化合物一般可藉由實施以下流程及/或實例及製法中之程序、用容易獲得之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

一些實施例係關於本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽。本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽包括其酸加成鹽及鹼加成鹽。

一些實施例亦關於本文所述化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽。適合的酸加成鹽係由形成無毒鹽之酸形成。適合酸加成鹽(亦即含有藥理學上可接受之陰離子的鹽)之非限制性實例包括(但不限於)乙酸鹽、酸式檸檬酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺基磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽(hibenzate)、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘二甲酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、葡糖二酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、丹寧酸鹽(tannate)、酒石酸鹽、對甲苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及羥萘甲酸鹽。

其他實施例係關於本文所述化合物之鹼加成鹽。適合之鹼加成鹽係由形成無毒鹽之鹼形成。適合鹼鹽之非限制性實例包括鋁、精胺

酸、苺星(benzathine)、鈣、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂、葡甲胺、乙醇胺、鉀、鈉、緩血酸胺及鋅鹽。

本質上呈鹼性之本文所述化合物能夠與各種無機及有機酸形成多種鹽。可用於製備本文所述之此等鹼性化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽的酸為形成無毒性酸加成鹽的彼等酸，此等無毒性酸加成鹽例如含有藥理學上可接受之陰離子的鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽[亦即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)]鹽。包括鹼性部分(諸如胺基)的本文所述化合物可與除上述酸之外的各種胺基酸形成醫藥學上可接受之鹽。

可作為試劑用於製備本文所述化合物之本質上呈酸性之彼等化合物之醫藥學上可接受之鹼鹽的化學鹼為與該等化合物形成無毒性鹼鹽的彼等物。此等無毒性鹼鹽包括(但不限於)衍生自此等藥理學上可接受之陽離子(諸如鹼金屬陽離子(例如鉀及鈉)及鹼土金屬陽離子(例如鈣及鎂))、銨或水溶性胺加成鹽(諸如N-甲基葡糖胺(葡甲胺))及低碳烷醇銨的彼等物，及醫藥學上可接受之有機胺之其他鹼鹽。

本文所述實施例之化合物包括本文所述化合物之所有立體異構體(例如順及反異構體)及所有光學異構體(例如*R*及*S*型對映異構體)，以及此等異構體之外消旋混合物、非對映異構性混合物及其他混合物。雖然本發明人之申請專利範圍之範疇內包含所有立體異構體，但熟習此項技術者將認識到特定立體異構體可為較佳。

在一些實施例中，本文所述化合物可以若干種互變異構形式存

在，包括烯醇及亞胺形式，及酮及烯胺形式，及其幾何異構體及混合物。所有此等互變異構形式均包括於本發明實施例之範疇內。互變異構體係以溶液中互變異構體集合之混合物形式存在。在固體形式中，通常以一種互變異構體為主導。即使可描述一種互變異構體，但本發明實施例包括本發明化合物之所有互變異構體。

本發明實施例亦包括本文所述化合物之滯轉異構體。滯轉異構體係指可分離成旋轉受限型異構體的化合物。

亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

欲回顧適合鹽，參見 Stahl 及 Wermuth 之 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, 2002)。製備本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽的方法已為熟習此項技術者所知。

術語「溶劑合物」在本文中用於描述包含本文所述之化合物及一或多個醫藥學上可接受之溶劑分子(例如乙醇)之分子錯合物。

本文所述化合物亦可以非溶劑化及溶劑化形式存在。因此，一些實施例係關於本文所述化合物之水合物及溶劑合物。

含有一或多個不對稱碳原子之本文所述化合物可以兩種或兩種以上立體異構體形式存在。當本文所述之化合物含有烯基或伸烯基時，可存在順/反(或Z/E)幾何異構體。若結構異構體可經由低能量障壁互相轉化，則可發生互變異構(「tautomerism」)。互變異構在含有例如亞胺基、酮基或肟基之本文所述化合物中可呈現質子互變異構形式，或在含有芳族部分之化合物中可呈現所謂的價互變異構形式。單一化合物可展現超過一種異構類型。

本發明實施例之範疇內包括本文所述化合物之所有立體異構體、幾何異構體及互變異構形式，包括展現超過一種異構類型之化合物，及其一或多者之混合物。亦包括酸加成鹽或鹼鹽，其中相對離子

具有光學活性，例如d-乳酸鹽或l-離胺酸；或具有外消旋性，例如dl-酒石酸鹽或dl-精胺酸。

順/反異構體可藉由熟習此項技術者熟知之習知技術(例如層析及分步結晶)來分離。

用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合光學純前驅物對掌性合成或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)將外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)解析。

或者，可使外消旋物(或外消旋前驅物)可與適合的光活性化合物(例如醇，或在本文所述之化合物含有酸性或鹼性部分的情況下為鹼或酸)反應。所得非對映異構體混合物可藉由層析及/或分步結晶來分離，且藉由熟習此項技術者熟知之方法使非對映異構體中之一者或兩者轉化為相應純對映異構體。

除非另外指明，否則如本文所使用，「異常細胞生長」係指不依賴於正常調節機制的細胞生長(例如接觸抑制喪失)。此情形包括以下之異常生長：(1)藉由表現突變酪胺酸激酶或過度表現受體酪胺酸激酶而增殖的腫瘤細胞(腫瘤)；(2)發生異常酪胺酸激酶活化之其他增殖性疾病之良性及惡性細胞；(3)藉由受體酪胺酸激酶增殖的任何腫瘤；(4)藉由異常絲胺酸/蘇胺酸激酶活化而增殖的任何腫瘤；及(5)發生異常絲胺酸/蘇胺酸激酶活化之其他增殖性疾病之良性及惡性細胞。

其他實施例係關於治療哺乳動物之異常細胞生長的方法。其他實施例係關於治療哺乳動物之異常細胞生長的方法，包含向該哺乳動物投與有效治療異常細胞生長之量的本文所述化合物。

在其他實施例中，異常細胞生長為癌症。

在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、

直腸癌、肛門區癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陽莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發CNS淋巴瘤、脊軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤，或前述癌症中之兩者或兩者以上之組合。

其他實施例係關於治療哺乳動物之癌變實體腫瘤的方法。一些實施例係關於治療哺乳動物之癌變實體腫瘤，包含向該哺乳動物投與有效治療該癌變實體腫瘤之量的本文所述化合物。

在其他實施例中，癌變實體腫瘤為乳房、肺、結腸、大腦、前列腺、胃、胰臟、卵巢、皮膚(黑色素瘤)、內分泌、子宮、睪丸或膀胱實體腫瘤。

其他實施例係關於治療肺癌之方法。其他實施例係關於治療非小細胞肺癌之方法。其他實施例係關於治療對吉非替尼或埃羅替尼具有耐藥性之非小細胞肺癌的方法。

其他實施例係關於治療哺乳動物之異常細胞生長的方法，包含將有效治療異常細胞生長之量的本文所述化合物與抗腫瘤劑組合投與該哺乳動物。抗腫瘤劑可選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入型抗生素、生長因子抑制劑、輻射、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗體、細胞毒劑、抗激素及抗雄激素。

其他實施例係關於式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與抗腫瘤劑之組合，用於治療癌症。抗腫瘤劑可選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入型抗生素、生長因子抑制劑、輻射、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶

抑制劑、生物反應調節劑、抗體、細胞毒劑、抗激素及抗雄激素。

更多實施例係關於用於治療哺乳動物之異常細胞生長的醫藥組合物，其包含有效治療異常細胞生長之量的本文所述化合物及醫藥學上可接受之載劑。

其他實施例係關於治療哺乳動物(包括人類)之異常細胞生長的方法，包含向該哺乳動物投與有效治療異常細胞生長之量的本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在此方法之一個實施例中，異常細胞生長為癌症，包括(但不限於)肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陽莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發CNS淋巴瘤、脊軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤，或前述癌症中之一或多者之組合。在一個實施例中，方法包含向哺乳動物投與有效治療該癌變實體腫瘤之量的本文所述化合物。在一個較佳實施例中，實體腫瘤為乳房、肺、結腸、大腦、前列腺、胃、胰臟、卵巢、皮膚(黑色素瘤)、內分泌、子宮、睪丸及膀胱癌症。

在該方法之另一個實施例中該異常細胞生長為良性增殖性疾病，包括(但不限於)牛皮癬、良性前列腺肥大或再狹窄。

一些實施例係關於治療哺乳動物之異常細胞生長的方法，包含將有效治療異常細胞生長之量的本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與抗腫瘤劑組合投與該哺乳動物。抗腫瘤劑可選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入型抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異

構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗體、細胞毒劑、抗激素及抗雄激素。

其他實施例係關於用於治療哺乳動物(包括人類)之異常細胞生長的醫藥組合物，包含有效治療異常細胞生長之量的本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及醫藥學上可接受之載劑。在該組合物之一個實施例中，該異常細胞生長為癌症，包括(但不限於)肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚或眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陽莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴細胞淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發CNS淋巴瘤、脊軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤，或前述癌症中之一或多者之組合。在該醫藥組合物之另一個實施例中，該異常細胞生長為良性增殖性疾病，包括(但不限於)牛皮癬、良性前列腺肥大或再狹窄。

其他實施例係關於治療哺乳動物之異常細胞生長的方法，包含將有效治療異常細胞生長之量的本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與另一抗腫瘤劑組合投與該哺乳動物。抗腫瘤劑可選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入型抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗體、細胞毒劑、抗激素及抗雄激素。一些實施例涵蓋用於治療異常細胞生長之醫藥組合物，其中該組合物包括有效治療異常細胞生長之本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物，及另一抗腫瘤劑。抗腫瘤劑可選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入型抗

生素、生長因子抑制劑、輻射、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗體、細胞毒劑、抗激素及抗雄激素。

然而更多實施例係關於治療哺乳動物(包括人類)之與血管生成有關之病症的方法，包含將有效治療該病症之量的如上所定義之本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥與一或多種上列抗腫瘤劑組合投與該哺乳動物。此等病症包括癌性腫瘤，諸如黑色素瘤；眼病症，諸如老年性黃斑變性、假定眼組織漿菌病症候群，及增殖性糖尿病性視網膜病變所致之視網膜新血管生成；類風濕性關節炎；骨質流失病症，諸如骨質疏鬆症、佩吉特氏病(Paget's disease)、體液型惡性血鈣過多、腫瘤轉移至骨所致之高鈣血症，及糖皮質激素療法所誘發之骨質疏鬆症；冠狀動脈再狹窄；及某些微生物感染，包括與微生物病原體有關的感染，此等微生物病原體選自腺病毒、漢坦病毒(hantaviruses)、伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)、耶爾森氏菌屬(*Yersinia spp.*)、百日咳博特氏桿菌(*Bordetella pertussis*)，及群組A鏈球菌。

一些實施例係關於治療哺乳動物之異常細胞生長的方法(及醫藥組合物)，其包含適量的本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物與適量之一或多種選自以下之物質的組合：抗血管生成劑、信號轉導抑制劑(例如抑制控管細胞生長、分化及存活之基本過程之調節性分子藉以在細胞內通信的手段)及抗增殖劑，此等量合起來有效治療該異常細胞生長。

抗血管生成劑，諸如MMP-2 (基質金屬蛋白酶2)抑制劑、MMP-9(基質金屬蛋白酶9)抑制劑及COX-II (環加氧酶II)抑制劑，可聯合本文所述之化合物用於本文所述之方法及醫藥組合物中。有用COX-II抑制劑之實例包括CELEBREX™ (塞內昔布(celecoxib))、Bextra (伐地考昔(valdecoxib))、帕雷考昔(paracoxib)、Vioxx (羅非考昔(rofecoxib))

及 Arcoxia (依他昔布(etoricoxib))。有用基質金屬蛋白酶抑制劑之實例描述於 WO 96/33172(1996年10月24日公開)、WO 96/27583(1996年3月7日公開)、歐洲專利申請案第97304971.1號(1997年7月8日申請)、歐洲專利申請案第99308617.2號(1999年10月29日申請)、WO 98/07697(1998年2月26日公開)、WO 98/03516(1998年1月29日公開)、WO 98/34918(1998年8月13日公開)、WO 98/34915(1998年8月13日公開)、WO 98/33768(1998年8月6日公開)、WO 98/30566(1998年7月16日公開)、歐洲專利公開案606,046(1994年7月13日公開)、歐洲專利公開案931,788(1999年7月28日公開)、WO 90/05719(1990年5月31日公開)、WO 99/52910(1999年10月21日公開)、WO 99/52889(1999年10月21日公開)、WO 99/29667(1999年6月17日公開)、PCT國際申請案第PCT/IB98/01113號(1998年7月21日申請)、歐洲專利申請案第99302232.1號(1999年3月25日申請)、英國專利申請案第9912961.1號(1999年6月3日申請)、美國臨時申請案第60/148,464號(1999年8月12日申請)、美國專利5,863,949(1999年1月26日頒予)、美國專利5,861,510(1999年1月19日頒予)及歐洲專利公開案780,386(1997年6月25日公開),以上所有文獻均以全文引用之方式併入本文中。較佳MMP-2及MMP-9抑制劑為具有極小或無抑制MMP-1之活性的彼等物。更佳為相對於其他基質金屬蛋白酶(亦即MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12及MMP-13)而言選擇性抑制MMP-2及/或MMP-9的彼等物。

與本文所述化合物組合使用的MMP抑制劑之一些特定實例為AG-3340、RO 32-3555、RS 13-0830及以下化合物：

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-(1-羥基胺甲醯基-環戊基)-胺基]-丙酸；

3-外-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯胺基]-8-氧雜-雙環[3.2.1]辛烷-3-

甲酸羥基醯胺；

(2R,3R) 1-[4-(2-氯-4-氟-苯甲氧基)-苯磺醯基]-3-羥基-3-甲基-哌啶-2-甲酸羥基醯胺；

4-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯胺基]-四氫-哌喃-4-甲酸羥基醯胺；

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-(1-羥基胺甲醯基-環丁基)-胺基]-丙酸；

4-[4-(4-氯-苯氧基)-苯磺醯胺基]-四氫-哌喃-4-甲酸羥基醯胺；

3-[4-(4-氯-苯氧基)-苯磺醯胺基]-四氫-哌喃-3-甲酸羥基醯胺；

(2R,3R)1-[4-(4-氟-2-甲基-苯甲氧基)-苯磺醯基]-3-羥基-3-甲基-哌啶-2-甲酸羥基醯胺；

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-(1-羥基胺甲醯基-1-甲基-乙基)-胺基]-丙酸；

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯基]-(4-羥基胺甲醯基-四氫-哌喃-4-基)-胺基]-丙酸；

3-外-3-[4-(4-氯-苯氧基)-苯磺醯胺基]-8-氧雜-雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸羥基醯胺；

3-內-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯胺基]-8-氧雜-雙環[3.2.1]辛烷-3-甲酸羥基醯胺；及

3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺醯胺基]-四氫-呋喃-3-甲酸羥基醯胺；

及該等化合物之醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物。

VEGF抑制劑，例如舒癌特(sutent)及阿西替尼(axitinib)，亦可與本文所述之化合物組合。VEGF抑制劑描述於例如WO 99/24440(1999年5月20日公開)、PCT國際申請案PCT/IB99/00797(1999年5月3日申請)、WO 95/21613 21613(1995年8月17日公開)、WO 99/61422(1999年12月2日公開)、美國專利5,834,504(1998年11月10頒予)、WO 98/50356(1998年11月12日公開)、美國專利5,883,113(1999年3月16日

頒予)、美國專利 5,886,020(1999 年 3 月 23 日頒予)、美國專利 5,792,783(1998 年 8 月 11 日頒予)、美國專利第 US 6,653,308 號(2003 年 11 月 25 日頒予)、WO 99/10349(1999 年 3 月 4 日公開)、WO 97/32856(1997 年 9 月 12 日公開)、WO 97/22596(1997 年 6 月 26 日公開)、WO 98/54093(1998 年 12 月 3 日公開)、WO 98/02438(1998 年 1 月 22 日公開)、WO 99/16755 16755(1999 年 4 月 8 日公開)及 WO 98/02437(1998 年 1 月 22 日公開), 以上所有文獻均以全文引用之方式併入本文中。一些特定 VEGF 抑制劑之其他實例為 IM862(Cytran Inc., Kirkland, Washington, USA); 阿瓦斯汀(Avastin) (Genentech, Inc., South San Francisco, California 之一種抗 VEGF 單株抗體); 及安吉酶(得自 Ribozyme(Boulder, Colorado)及 Chiron(Emeryville, California)之一種合成核糖核酸酶)。

ErbB2 受體抑制劑, 諸如 GW-282974(Glaxo Wellcome plc), 及單株抗體 AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc., The Woodlands, Texas, USA)及 2B-1 (Chiron)可與本文所述之化合物組合投與。此等 erbB2 抑制劑包括赫賽汀(Herceptin)、2C4 及帕妥珠單抗(pertuzumab)。此等 erbB2 抑制劑包括以下文獻中所述之彼等物: WO 98/02434(1998 年 1 月 22 日公開)、WO 99/35146(1999 年 7 月 15 日公開)、WO 99/35132(1999 年 7 月 15 日公開)、WO 98/02437(1998 年 1 月 22 日公開)、WO 97/13760(1997 年 4 月 17 日公開)、WO 95/19970(1995 年 7 月 27 日公開)、美國專利 5,587,458 (1996 年 12 月 24 日頒予)及美國專利 5,877,305(1999 年 3 月 2 日頒予), 以上各文獻以全文引用的方式併入本文中。適用於本文所述實施例中之 ErbB2 受體抑制劑亦描述於美國臨時申請案第 60/117,341 號(1999 年 1 月 27 日申請)及美國臨時申請案第 60/117,346 號(1999 年 1 月 27 日申請)中, 兩案均以全文引用之方式併入本文中。其他 erbb2 受體抑制劑包括 TAK-165 (Takeda)及 GW-572016 (Glaxo-

Wellcome)。

各種其他化合物，諸如苯乙烯衍生物，亦已顯示具有酪胺酸激酶抑制特性，且一些酪胺酸激酶抑制劑已鑑定為erbB2受體抑制劑。最近，5個歐洲專利公開案，亦即EP 0 566 226 A1(1993年10月20日公開)、EP 0 602 851 A1(1994年6月22日公開)、EP 0 635 507 A1(1995年1月25日公開)、EP 0 635 498 A1(1995年1月25日公開)及EP 0 520 722 A1(1992年12月30日公開)，係關於某些雙環衍生物，特定言之，喹唑啉衍生物，其具有由其酪胺酸激酶抑制特性所產生的抗癌特性。此外，世界專利申請案WO 92/20642(1992年11月26日公開)係關於某些雙-單環及雙環芳基及雜芳基化合物，其為適用於抑制異常細胞增殖的酪胺酸激酶抑制劑。世界專利申請案WO96/16960(1996年6月6日公開)、WO 96/09294(1996年3月6日公開)、WO 97/30034(1997年8月21日公開)、WO 98/02434(1998年1月22日公開)、WO 98/02437(1998年1月22日公開)及WO 98/02438(1998年1月22日公開)亦關於經取代之雙環雜芳族衍生物，其為適用於該目的之酪胺酸激酶抑制劑。提及抗癌化合物的其他專利申請案為世界專利申請案WO00/44728(2000年8月3日公開)、EP 1029853A1(2000年8月23日公開)及WO01/98277(2001年12月12日公開)，以上所有文獻均以全文引用之方式併入本文中。

表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑可與本發明化合物組合投與。此等EGFR抑制劑包括吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、埃克替尼(icotinib)、阿法替尼(afatinib)及達可替尼(dacomitinib)。EGFR之單株抗體抑制劑，諸如西妥昔單抗(cetuximab)亦可與本發明化合物組合。

c-Met抑制劑可與本發明化合物組合投與。此等c-Met抑制劑包括克卓替尼(crizotinib)及ARQ-197。c-Met之單株抗體抑制劑，諸如METMab，亦可與本發明化合物組合。

漸進式細胞死亡1 (PD-1)抑制劑可與本發明化合物組合投與。此等抗PD-1免疫腫瘤學藥劑包括抗PD-1單株抗體尼沃單抗(nivolumab)及派立珠單抗(pembrolizumab)。

可聯合本文所述化合物使用之其他抗增殖藥劑包括法呢基蛋白質轉移酶抑制劑及受體酪胺酸激酶PDGFr抑制劑，包括以下美國專利申請案中所揭示及所主張的化合物：09/221946(1998年12月28日申請)；09/454058(1999年12月2日申請)；09/501163(2000年2月9日申請)；09/539930(2000年3月31日申請)；09/202796(1997年5月22日申請)；09/384339(1999年8月26日申請)；及09/383755(1999年8月26日申請)；及以下美國臨時專利申請案中所揭示及所主張的化合物：60/168207(1999年11月30日申請)；60/170119(1999年12月10日申請)；60/177718(2000年1月21日申請)；60/168217(1999年11月30日申請)及60/200834(2000年5月1日申請)。前述專利申請案及臨時專利申請案各以全文引用之方式併入本文中。

本文所述之化合物亦可聯合適用於治療異常細胞生長或癌症之其他藥劑使用，該等藥劑包括(但不限於)能夠增強抗腫瘤免疫反應的藥劑，諸如CTLA4(細胞毒性淋巴細胞抗原4)抗體，及能夠阻斷CTLA4之其他藥劑；及抗增殖藥劑，諸如其他法呢基蛋白質轉移酶抑制劑，例如上文「先前技術」章節中所引用之參考文獻中所述的法呢基蛋白質轉移酶抑制劑。可用於本發明實施例中的特定CTLA4抗體包括美國臨時申請案60/113,647(1998年12月23日申請)中所述之彼等物，該案以全文引用的方式併入本文中。

本文所述之化合物可作為單獨療法施用或可包括一或多種其他抗腫瘤物質，例如選自例如以下之彼等物：有絲分裂抑制劑，例如長春鹼；烷基化劑，例如順鉑(cis-platin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin)及環磷醯胺(cyclophosphamide)；抗代謝物，例如5-氟尿

嘧啶、卡培他濱、胞嘧啶阿拉伯糖苷及羥脲，或例如歐洲專利申請案第239362號中所揭示之較佳抗代謝物之一，諸如N-(5-[N-(3,4-二氫-2-甲基-4-側氧基喹啉-6-基甲基)-N-甲基胺基]-2-噻吩甲醯基)-L-麩胺酸；生長因子抑制劑；細胞週期抑制劑；嵌入型抗生素，例如阿黴素(adriamycin)及博萊黴素(bleomycin)；酶，例如干擾素；及抗激素，例如抗雌激素，諸如諾瓦得士(Nolvadex) (他莫昔芬(tamoxifen))；或例如抗雄激素，諸如康士得(Casodex) (4'-氰基-3-(4-氟苯基磺醯基)-2-羥基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙醯苯胺)。

本文所述化合物可單獨或與多種抗癌劑或支援性照護劑中之一或多者組合使用。舉例而言，本文所述化合物可聯合細胞毒性劑使用，細胞毒性劑例如選自由以下組成之群的一或多者：喜樹鹼(camptothecin)、伊立替康 HCl (irinotecan HCl) (坎普土沙(Camptosar))、艾特卡林(edotecarin)、SU-11248、表柔比星(epirubicin) (艾倫斯(Ellence))、多西他賽(docetaxel) (克癌易(Taxotere))、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、利妥昔單抗(rituximab) (美羅華(Rituxan))、貝伐單抗(bevacizumab) (阿瓦斯汀(Avastin))、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate) (格列衛(Gleevac))、艾必妥(Erbix)、吉非替尼(gefitinib) (易瑞沙(Iressa))，及其組合。一些實施例亦涵蓋將本文所述化合物與激素療法一起使用，激素療法例如，依西美坦(exemestane) (阿諾新(Aromasin))、抑那通(Lupron)、阿那曲唑(anastrozole)(阿麗米克斯(Arimidex))、他莫昔芬檸檬酸鹽(諾瓦得士)、亮丙星(Trelstar)，及其組合。此外，一些實施例提供本文所述之化合物單獨或與一或多種支援性照護產品之組合，例如選自由以下組成之群的產品：非格司亭(Filgrastim) (雷普根(Neupogen))、昂丹司瓊(ondansetron) (樞複寧(Zofran))、法安明(Fragmin)、普羅克里特(Procrit)、阿樂喜(Aloxi)、止敏吐(Emend)，或其組合。此類聯合療法

可以同時、依序或分別給予個別治療組分的方式達成。

本文所述化合物可聯合以下使用：抗腫瘤劑、烷基化劑、抗代謝物、抗生素、植物源抗腫瘤劑、喜樹鹼衍生物、酪胺酸激酶抑制劑、抗體、干擾素及/或生物反應調節劑。就此而言，以下為可聯合本文所述化合物使用之第二藥劑實例之非限制性清單。

烷基化劑包括(但不限於)氮芥N-氧化物、環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)、白消安(busulfan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、卡波醌(carboquone)、噻替派(thiotepa)、雷莫司汀(ranimustine)、尼莫司汀(nimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、AMD-473、六甲蜜胺(altretamine)、AP-5280、阿帕茲酮(apaziquone)、布洛利辛(brostallicin)、苯達莫司汀(bendamustine)、卡莫司汀(carmustine)、雌氮芥(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、異環磷醯胺、KW-2170、馬磷醯胺(mafosfamide)及二溴衛矛醇(mitolactol)；鉑配位烷基化化合物，包括(但不限於)順鉑、卡鉑、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、奧沙利鉑或薩特鉑(satrplatin)。

抗代謝物包括(但不限於)甲胺喋呤(methotrexate)、6-巯基嘌呤核苷、巯基嘌呤、單獨或與甲醯四氫葉酸(leucovorin)組合之5-氟尿嘧啶(5-FU)、喃氟啶(tegafur)、UFT、去氧氟尿苷(doxifluridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽、依諾他濱(enocitabine)、S-1、吉西他濱(gemcitabine)、氟達拉濱(fludarabin)、5-阿紮胞苷(5-azacitidine)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)、地西他濱(decitabine)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、乙炔基胞嘧啶核苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、羥脲、TS-1、美法侖、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲特(nolatrexed)、十八烷基磷酸鹽、培美曲塞二鈉(disodium pemetrexed)、噴司他汀(pentostatin)、

培利曲索(pelitrexol)、雷替曲塞(raltitrexed)、特瑞平(triapine)、曲美沙特(trimetrexate)、阿糖腺苷(vidarabine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞賓(vinorelbine)；或例如歐洲專利申請案第239362號中所揭示之較佳抗代謝物之一，諸如N-(5-[N-(3,4-二氫-2-甲基-4-側氧基喹啉-6-基甲基)-N-甲基胺基]-2-噻吩甲醯基)-L-麩胺酸。

抗生素包括(但不限於)：阿克拉黴素(aclarubicin)、放線菌素D(actinomycin D)、胺柔比星(amrubicin)、安納黴素(annamycin)、博萊黴素(bleomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、依沙黴素(elsamitrucin)、表柔比星(epirubicin)、加柔比星(galarubicin)、艾達黴素(idarubicin)、絲裂黴素C (mitomycin C)、奈莫柔黴素(nemorubicin)、新抑癌蛋白(neocarzinostatin)、培洛黴素(peplomycin)、吡柔比星(pirarubicin)、蝴蝶黴素(rebeccamycin)、司他美(stimalamer)、鏈脲菌素(streptozocin)、伐柔比星(valrubicin)或淨司他丁(zinostatin)。

激素治療劑，例如依西美坦(exemestane) (阿諾新(Aromasin))、抑那通、阿那曲唑(阿麗米克斯)、度骨化醇(doxercalciferol)、法屈唑(fadrozole)、福美司坦(formestane)；抗雌激素，諸如他莫昔芬檸檬酸鹽(諾瓦得士)及氟維司群(fulvestrant)、亮丙星、托瑞米芬(toremifene)、雷諾昔酚(raloxifene)、拉索昔芬(lasofexifene)、來曲唑(letrozole) (富馬樂(Femara))，或抗雄激素，諸如比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、米非司酮(mifepristone)、尼魯胺(nilutamide)、Casodex® (4'-氟基-3-(4-氟苯基磺醯基)-2-羥基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙醯苯胺)及其組合。

植物源抗腫瘤物質包括例如選自有絲分裂抑制劑的彼等物，例如長春鹼、多西他賽(克癌易)及太平洋紫杉醇。

細胞毒性拓撲異構酶抑制劑包括一或多種選自由以下組成之群

的藥劑：阿克拉黴素、胺蔡非特(amonafide)、貝洛替康(belotecan)、喜樹鹼、10-羥基喜樹鹼、9-胺基喜樹鹼、二氟替康(diflomotecan)、伊立替康 HCl (irinotecan HCl)(坎普士沙(Camptosar))、艾特呋林(edotecarin)、表柔比星(epirubicin) (艾倫斯(Ellence))、依託泊苷、依喜替康、吉馬替康(gimatecan)、勒托替康(lurtotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、吡柔比星、匹蒽醌(pixantrone)、盧比替康(rubitecan)、索布佐生(sobuzoxane)、SN-38、塔呋泊苷(tafluposide)及拓朴替康(topotecan)，及其組合。

免疫藥物包括干擾素及許多其他免疫增強劑。干擾素包括干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ -1a或干擾素 γ -n1。其他藥劑包括PF3512676、非格司亭(filgrastim)、蘑菇多醣(lentinan)、裂皺菌素(sizofilan)、TheraCys、烏苯美司(ubenimex)、WF-10、阿地白介素(aldesleukin)、阿倫單抗(alemtuzumab)、BAM-002、達卡巴嗪(dacarbazine)、達利珠單抗(daclizumab)、地尼介白素(denileukin)、吉妥單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、布突默單抗(ibritumomab)、咪喹莫特(imiquimod)、來格司亭(lenograstim)、蘑菇多醣、黑色素瘤痘苗(Corixa)、莫拉司亭(molgramostim)、OncoVAX-CL、沙格司亭(sargramostim)、他索那明(tasonermin)、特克金(tecleukin)、西馬拉欣(thymalasin)、托西莫單抗(tositumomab)、維力金(Virulizin)、Z-100、依帕珠單抗(epratuzumab)、米妥莫單抗(mitumomab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、潘妥莫單抗(pemtumomab)、普羅旺(Provence)。

生物反應調節劑為調節活生物之防禦機制或生物反應(諸如組織細胞之存活、生長或分化)以導引其具有抗腫瘤活性的藥劑。此等藥劑包括雲芝素(krestin)、蘑菇多醣、西索菲蘭(sizofiran)、畢西巴尼(picibanil)或烏苯美司(ubenimex)。

其他抗癌劑包括亞利崔托寧(alitretinoin)、阿普林津(ampligen)、阿曲生坦+貝瑟羅汀(atrasentan bexarotene)、硼替佐米(bortezomib)、波生坦(Bosentan)、骨化三醇(calcitriol)、依昔舒林(exisulind)、非那雄安(finasteride)、福莫司汀(fotemustine)、伊班膦酸(ibandronic acid)、米替福新(miltefosine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、L-天冬醯胺酶、丙卡巴肼(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、羥基脲(hydroxycarbamide)、培門冬酶(pegaspargase)、噴司他汀(pentostatin)、撻紫羅坦(tazarotene)、TLK-286、萬珂(Velcade)、特羅凱(Tarceva)或維甲酸(tretinoin)。

其他抗血管生成化合物包括阿曲汀(acitretin)、非瑞替尼(fenretinide)、沙立度胺(thalidomide)、唑來膦酸(zoledronic acid)、血管生長抑素、阿匹立定(aplidine)、希倫泰德(cilengtide)、康柏斯達汀 A-4 (combretastatin A-4)、內皮生長抑素、鹵夫酮(halofuginone)、瑞馬司他(rebimastat)、雷默伏(removab)、雷利米得(Revlimid)、角鯊胺(squalamine)、烏克蘭恩(ukrain)及維他欣(Vitaxin)。

鉑配位化合物包括(但不限於)順鉑、卡鉑、奈達鉑或奧沙利鉑。

喜樹鹼衍生物包括(但不限於)喜樹鹼、10-羥基喜樹鹼、9-胺基喜樹鹼、伊立替康、SN-38、艾特唑林及拓朴替康。

酪胺酸激酶抑制劑包括，例如易瑞沙(Iressa)及SU5416。

抗體包括，例如赫賽汀、艾必妥、阿瓦斯汀及利妥昔單抗。

干擾素包括例如干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ -1a及干擾素 γ -n1。

生物反應調節劑包括調節活生物之防禦機制或生物反應(諸如組織細胞之存活、生長或分化)以導引其具有抗腫瘤活性的藥劑。此等藥劑包括例如雲芝素、蘑菇多醣、西索菲蘭、畢西巴尼及烏苯美司。

其他抗腫瘤劑包括例如米托蒽醌、L-天冬醯胺酶、丙卡巴肼、達

卡巴嗪、羥基脲、噴司他汀及維甲酸。此外，PI3K抑制劑及靶向RAS之癌症療法可與本文所述化合物組合。

一些實施例亦關於醫藥組合物，其包含如上文定義之式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑之結合。

其他實施例係關於醫藥組合物，其包含如上文定義之式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑之混合物。

對於上述治療用途，所投與的劑量當然將隨所採用的化合物、投藥模式、所要療法及所指示的病症變化。式(I)、式(II)、式(III)或式(IV)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的日劑量可在1毫克至1公克範圍內，較佳在1 mg至250 mg範圍內，更佳在10 mg至100 mg範圍內。

本發明實施例亦涵蓋持續釋放型組合物。

投與本文所述化合物(下文中稱「活性化合物」)可藉由能夠遞送化合物至作用位點的任何方法實現。此等方法包括經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、肌肉內、血管內或輸注)、局部及直腸投藥。

活性化合物可作為單獨療法施用或可包括一或多種其他抗腫瘤物質，例如選自例如以下之彼等物：有絲分裂抑制劑，例如長春鹼；烷基化劑，例如順鉑、奧沙利鉑、卡鉑及環磷醯胺；抗代謝物，例如5-氟尿嘧啶、卡培他濱、胞嘧啶阿拉伯糖苷及羥脲，或例如歐洲專利申請案第239362號中所揭示之較佳抗代謝物之一，諸如N-(5-[N-(3,4-二氫-2-甲基-4-側氧基喹啉-6-基甲基)-N-甲基胺基]-2-噻吩甲醯基)-L-麩胺酸；生長因子抑制劑；細胞週期抑制劑；嵌入型抗生素，例如阿黴素及博萊黴素；酶，例如干擾素；及抗激素，例如抗雌激素，諸如Nolvadex® (他莫昔芬)；或例如抗雄激素，諸如Casodex® (4'-氰基-

3-(4-氟苯基磺醯基)-2-羥基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙醯苯胺)。此類聯合治療可以同時、依序或分別給予個別治療組分的方式達成。

醫藥組合物可呈例如適於經口投藥之形式(如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、持續釋放型調配物、溶液或懸浮液)；適於非經腸注射之形式(如無菌溶液、懸浮液或乳液)；適於局部投藥之形式(如軟膏或乳膏)，或適於直腸投藥之形式(如栓劑)。醫藥組合物可呈適於單次投與精確劑量之單位劑型。醫藥組合物將包括習知醫藥載劑或賦形劑及本文中描述為活性成分的化合物。此外，其可包括其他醫學或醫藥劑、載劑、佐劑等。

例示性非經腸投藥形式包括活性化合物於無菌水溶液(例如丙二醇或右旋糖水溶液)中之溶液或懸浮液。必要時，此等劑型可適合地經緩衝。

適合的醫藥載劑包括惰性稀釋劑或填充劑、水及各種有機溶劑。必要時，醫藥組合物可含有其他成分，諸如調味劑、黏合劑、賦形劑及其類似物。因此，對經口投藥而言，含有各種賦形劑(諸如檸檬酸)之錠劑可與各種崩解劑(諸如澱粉、海藻酸及某些複雜矽酸鹽)以及黏合劑(諸如蔗糖、明膠及阿拉伯膠)一起使用。另外，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石)常適用於製錠之目的。類似類型之固體組合物亦可以軟性及硬性填充之明膠膠囊形式使用。其較佳材料包括乳糖或牛奶糖及高分子量聚乙二醇。當需要經口投與水性懸浮液或酏劑時，可將其中活性化合物與各種甜味劑或調味劑、著色物或染料及必要時之乳化劑或懸浮劑以及與稀釋劑(諸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合)合併在一起。

如下提供的實例及製法進一步說明且例示本文所述化合物及製備該等化合物之方法。本文所述實施例之範疇無論如何不受以下實例及製法限制。在以下實例中，除非另外說明，否則具有單個掌性中心

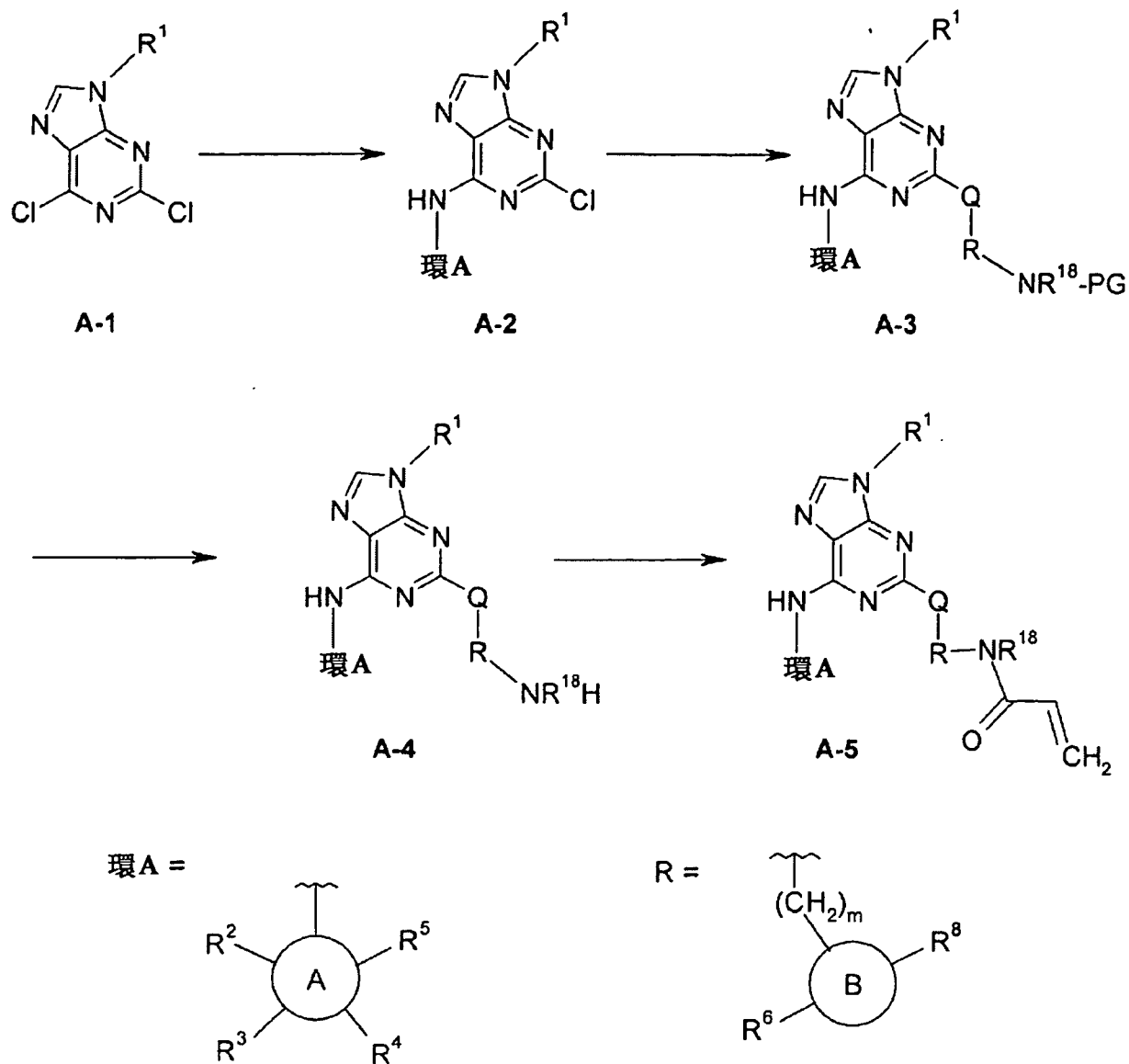
的分子以外消旋混合物形式存在。除非另外說明，否則具有兩個或兩個以上對掌性中心的彼等分子以非對映異構體之外消旋混合物形式存在。單一對映異構體/非對映異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法獲得。

在所示實例中，在基於HPLC之層析純化期間，間或由於移動相添加劑而分離出鹽形式。在此等情況下，分離出鹽，諸如甲酸鹽、三氟乙酸鹽及乙酸鹽，且加以測試而不進一步加工。應認識到，一般技術者能夠藉由標準方法(諸如使用離子交換管柱，或使用溫和水性鹼進行簡單的鹼性萃取)獲得游離鹼形式。

一般而言，本文所述化合物可藉由化學技術中已知的方法製備，尤其根據本文所含的描述製備。用於製備本文所述化合物的某些方法作為實施例之其他特徵提供且說明於如下提供的反應流程中及實驗章節中。

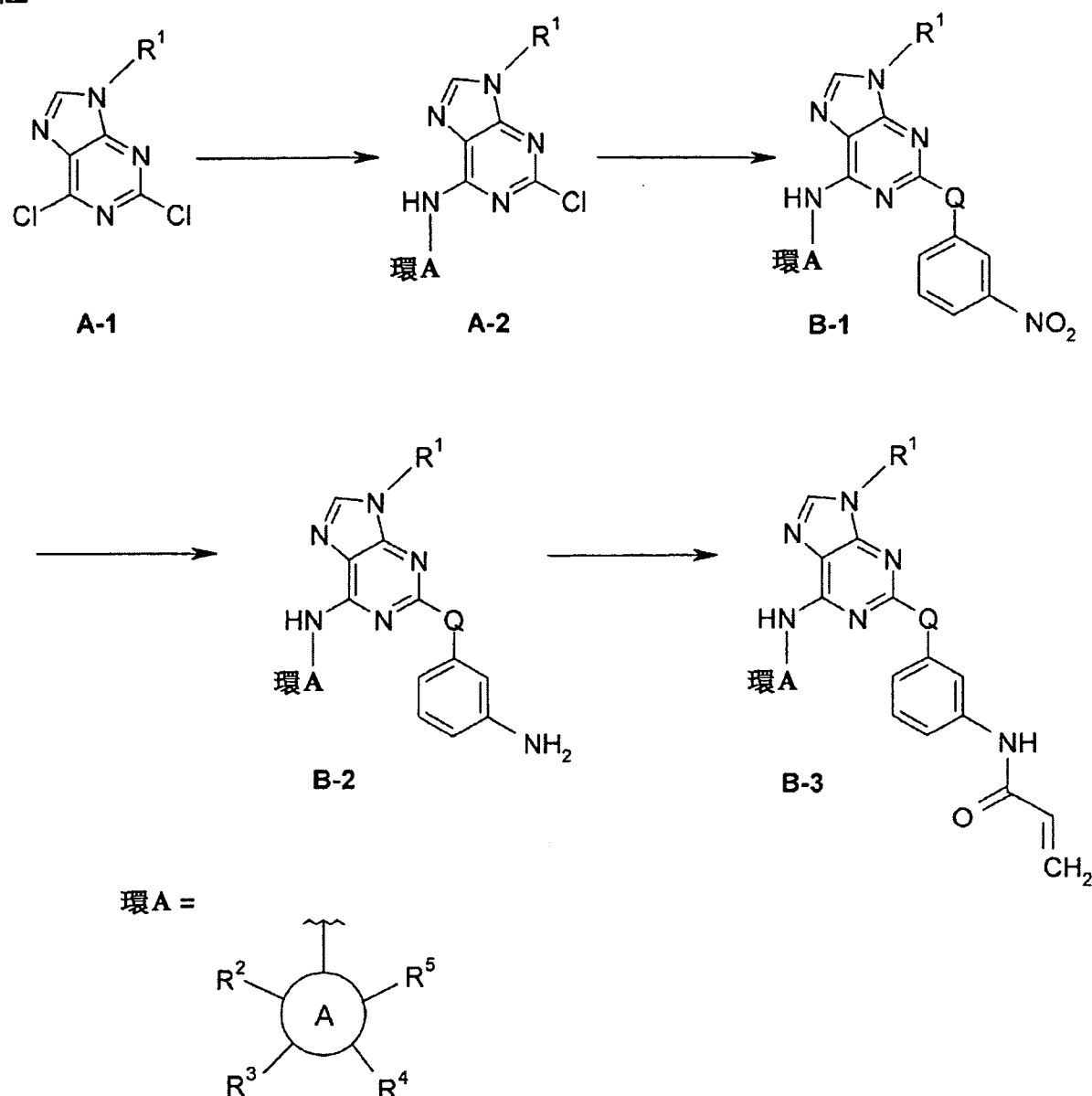
除非另外說明，否則流程A至F中之變數具有如本文所定義的相同含義。

流程A：



如流程A中所例示，使2,6-二氯-9H-嘌呤衍生物A-1發生親核芳族取代，親核芳族取代定義為反應性芳族鹵化物被親核試劑置換，且在本文中一般稱作 S_nAr 條件。 S_nAr 條件由酸介導，諸如在適合溶劑(諸如iPrOH)中、在適合酸(諸如TFA)存在下用適當胺基雜環處理或用胺基雜環之鹽酸鹽處理；或由鹼介導，諸如在適合溶劑(諸如nBuOH)中、在適合鹼(諸如DIPEA)存在下用適當胺基雜環處理，得到2-氯嘌呤A-2。隨後經由鈀介導方法或在 S_nAr 條件下處理進行氯置換，得到經取代之嘌呤A-3。在此項技術中已知的標準條件下去除保護基(移除保護基)，得到A-4。使用適當酸、利用醯基氯化物或醯胺偶合方法進行醯化，得到A-5。

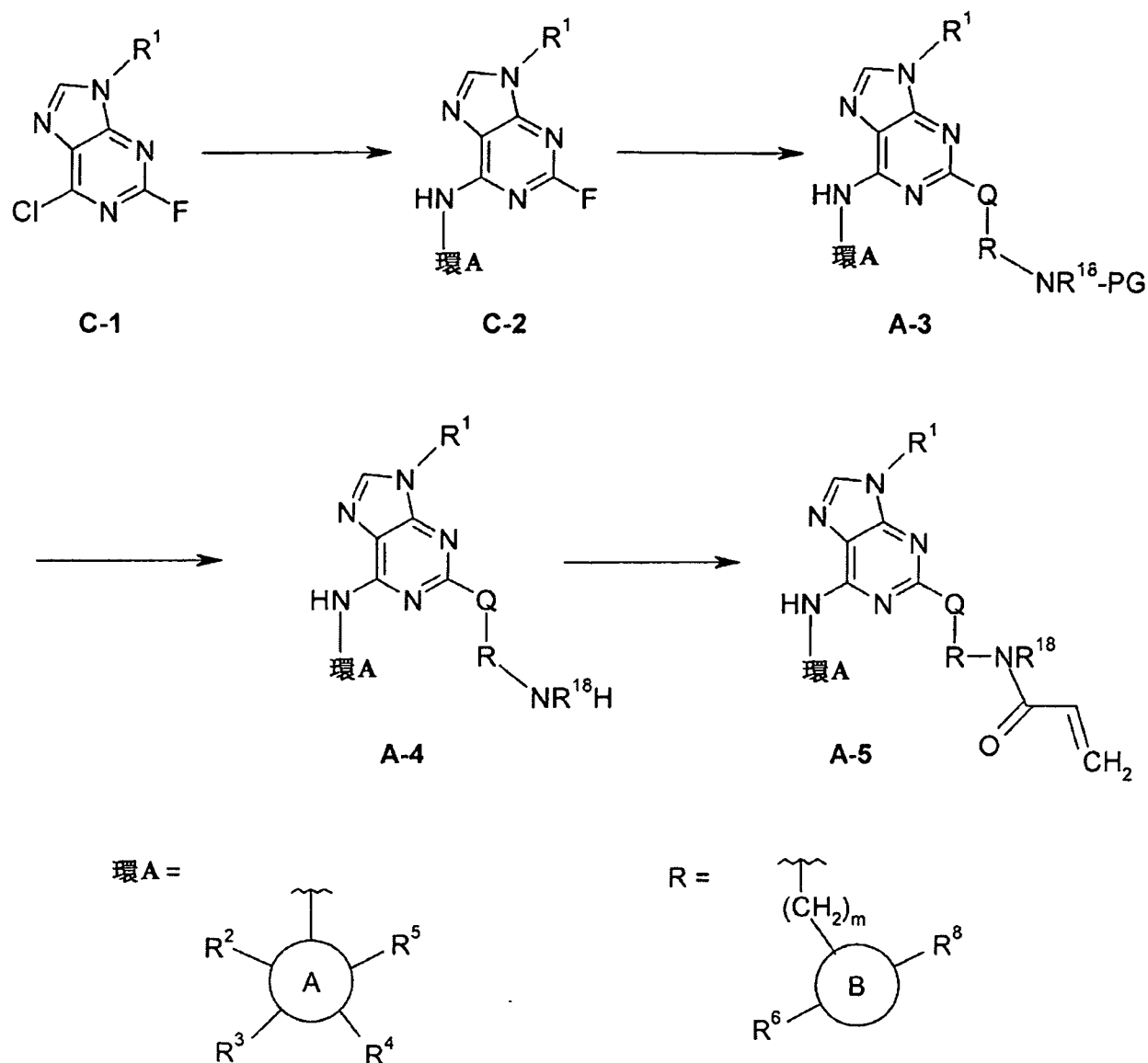
流程B：



如流程B中所例示，使2,6-二氯-9H-嘌呤衍生物A-1經受S_nAr條件。S_nAr條件由酸介導，諸如在適合溶劑(諸如iPrOH)中、在適合酸(諸如TFA)存在下用適當胺基雜環處理或用胺基雜環之鹽酸鹽處理；或由鹼介導，諸如在適合溶劑(諸如nBuOH)中、在適合鹼(諸如DIPEA)存在下用適當胺基雜環處理，得到2-氯嘌呤A-2。隨後使用苯胺、經由鈀介導方法或酚鹽(使用諸如氫化鈉之適合鹼在THF中產生)進行氯置換，得到經取代之嘌呤B-1。在此項技術中已知的標準條件下進行硝基還原，得到B-2。使用適當酸、利用醯基氯化物或醯胺偶

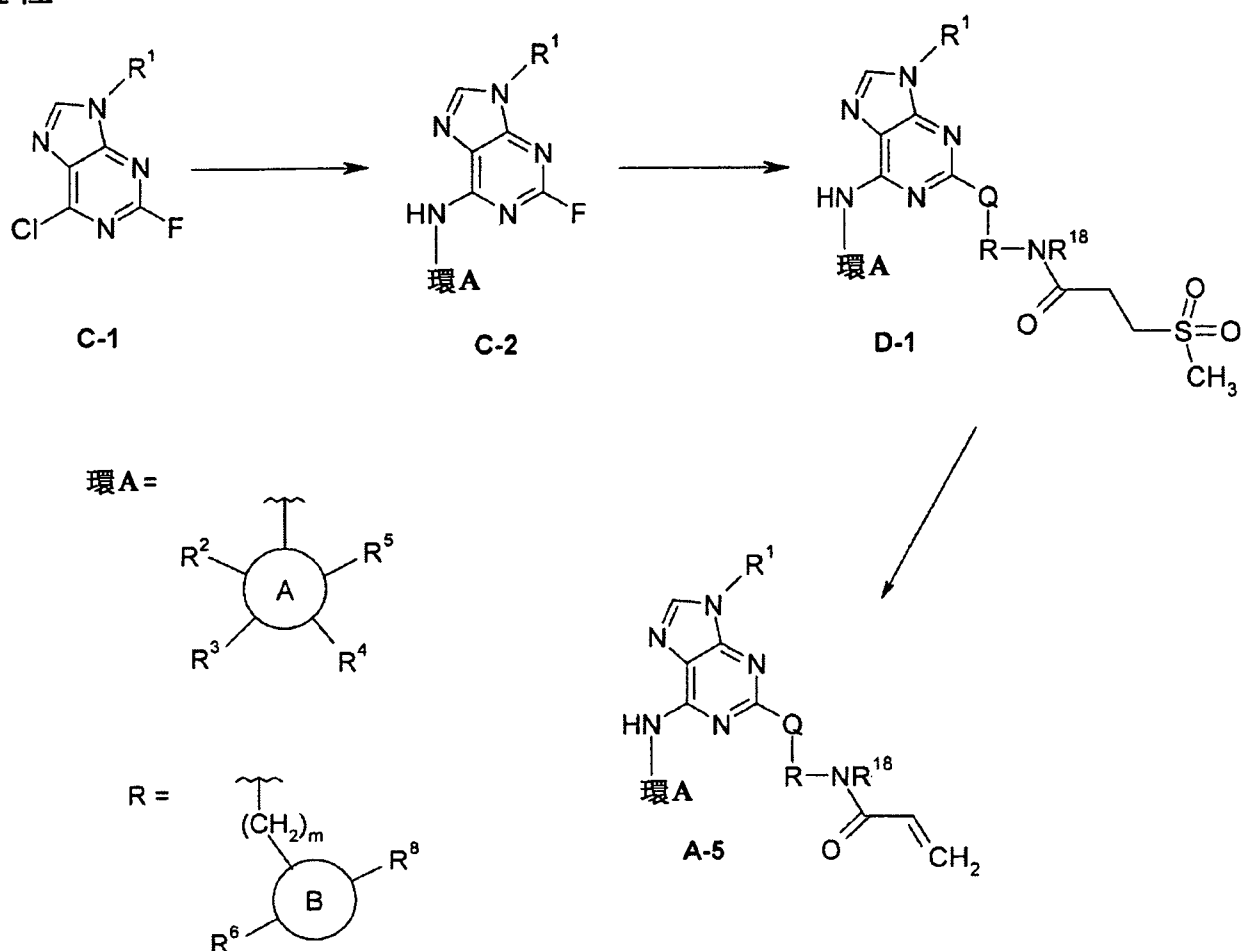
合方法進行醯化，得到**B-3**。

流程C：



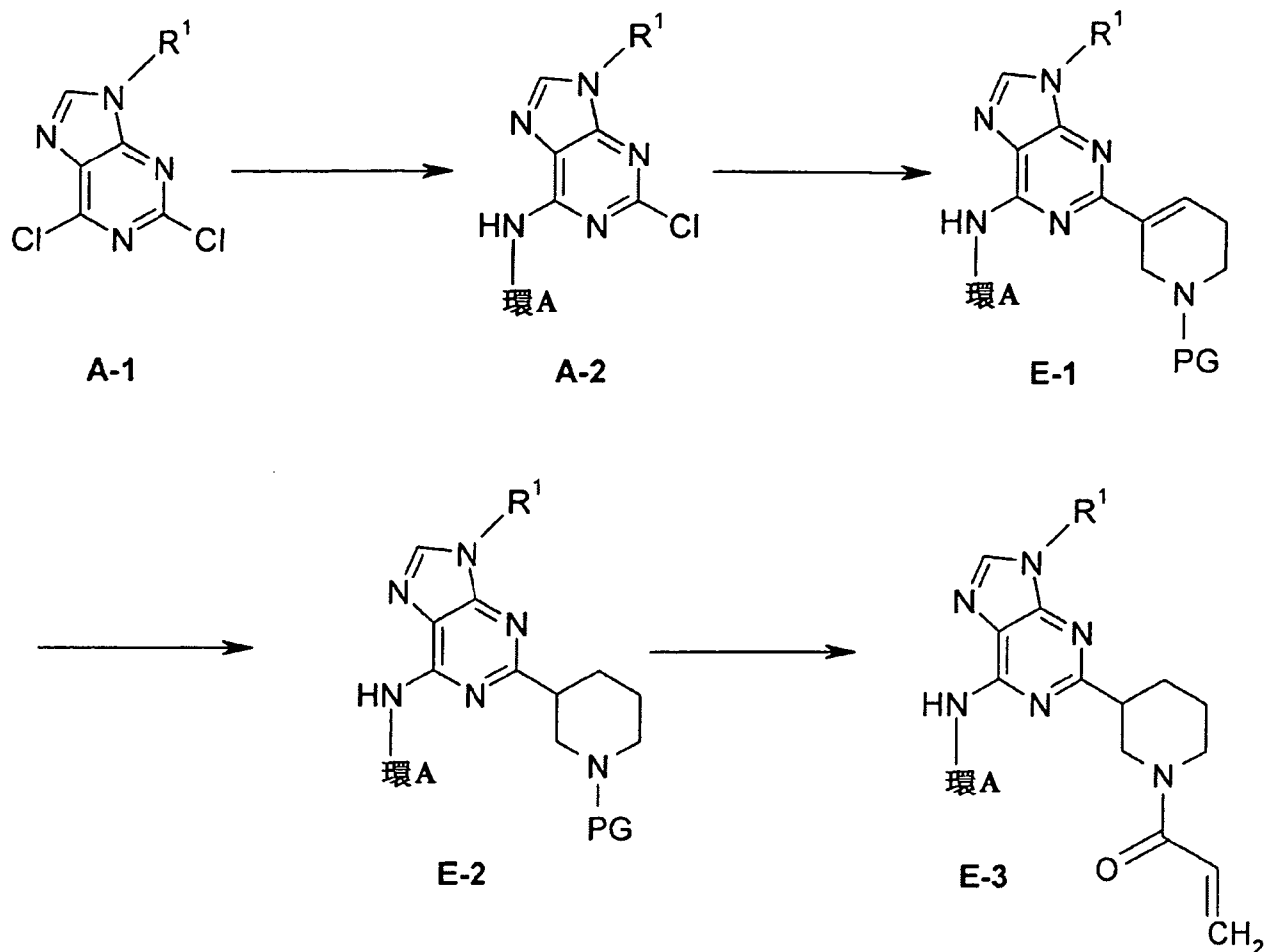
如流程C中所例示，使2-氟-6-氯-9H-嘌呤衍生物**C-1**經受S_NAr條件。S_NAr條件由酸介導，諸如在適合溶劑(諸如iPrOH)中、在適合酸(諸如TFA)存在下用適當胺基雜環處理或用胺基雜環之鹽酸鹽處理；或由鹼介導，諸如在適合溶劑(諸如nBuOH)中、在適合鹼(諸如DIPEA)存在下用適當胺基雜環處理，得到2-氟嘌呤**C-2**。隨後在S_NAr條件下處理，得到經取代之嘌呤**A-3**。在此項技術中已知的標準條件下去除保護基(移除保護基)，得到**A-4**。使用適當酸、利用醯基氯化物或醯胺偶合方法進行醯化，得到**A-5**。

流程D：

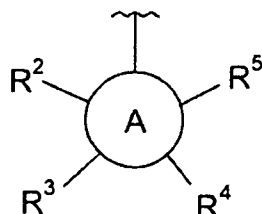


如流程D中所例示，使2-氟-6-氯-9H-嘌呤衍生物C-1經受 S_nAr 條件。 S_nAr 條件由酸介導，諸如在適合溶劑(諸如iPrOH)中、在適合酸(諸如TFA)存在下用適當胺基雜環處理或用胺基雜環之鹽酸鹽處理；或由鹼介導，諸如在適合溶劑(諸如nBuOH)中、在適合鹼(諸如DIPEA)存在下用適當胺基雜環處理，得到2-氟嘌呤C-2。隨後使用呈磺形式之經遮蔽丙烯醯胺進行 S_nAr ，得到經取代之嘌呤D-1。或者，C-2之環A含有經保護之胺或醇，其在此項技術中已知的標準條件下去除保護基且在某些情況下可經由烷基化或還原胺化進行修飾，隨後進行第二 S_nAr 步驟。用諸如第三丁醇鉀之適合鹼處理達成磺消去，得到A-5。

流程E：



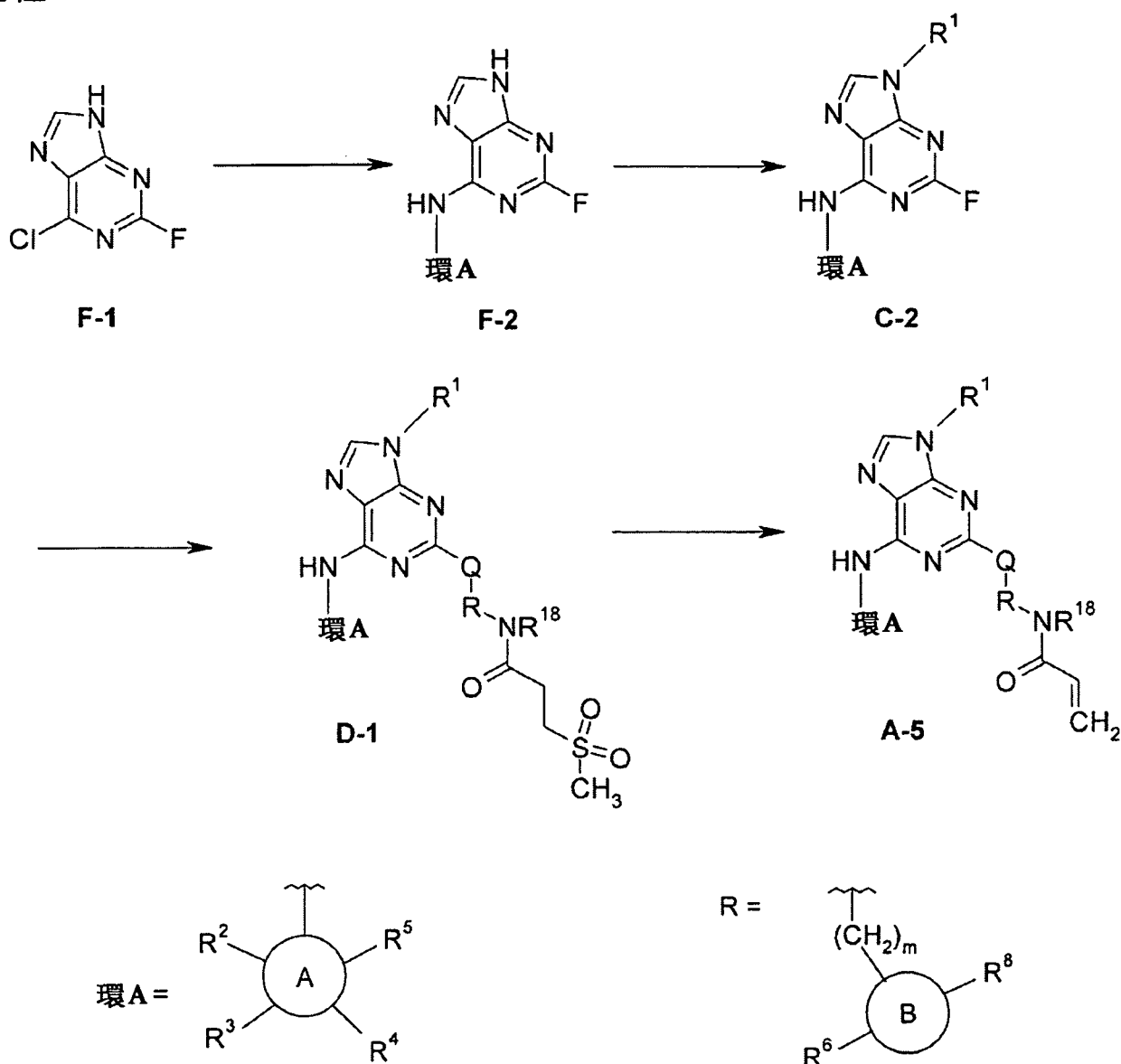
環A=



如流程E中所例示，使2,6-二氯-9H-嘌呤衍生物A-1經受 S_NAr 條件。 S_NAr 條件由酸介導，諸如在適合溶劑(諸如iPrOH)中、在適合酸(諸如TFA)存在下用適當胺基雜環處理或用胺基雜環之鹽酸鹽處理；或由鹼介導，諸如在適合溶劑(諸如nBuOH)中、在適合鹼(諸如DIPEA)存在下用適當胺基雜環處理，得到2-氯嘌呤A-2。隨後經由鈹介導方法(諸如與適當酰胺酯或酰胺反應)進行氯置換，得到經取代之嘌呤E-1。經由此項技術中已知的標準條件將中間物還原，得到碳環E-2，隨後在此項技術中已知的標準條件下去除保護基(移除保護基)且使用適當酸、使用醯基氯化物或醯胺偶合方法進行醯化，得到E-

3。

流程F：

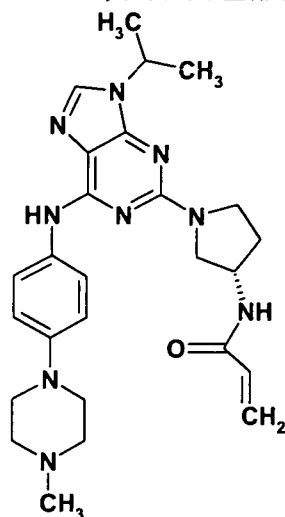


如流程F中所例示，使6-氯-2-氟-9H-嘌呤F-1經受 S_NAr 條件。 S_NAr 條件由酸介導，諸如在適合溶劑(諸如iPrOH)中、在適合酸(諸如TFA)存在下用適當胺基雜環處理或用胺基雜環之鹽酸鹽處理；或由鹼介導，諸如在適合溶劑(諸如nBuOH)中、在適合鹼(諸如DIPEA)存在下用適當胺基雜環處理，得到2-氟嘌呤衍生物F-2。用烷基鹵化物或二烷基硫酸酯使嘌呤核心發生烷基化，得到C-2。隨後使用呈磺形式之經遮蔽丙烯醯胺進行 S_NAr ，得到經取代之嘌呤D-1。或者，C-2之環A含有經保護之胺或醇，其在此項技術中已知的標準條件下去除保護基

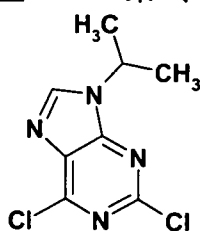
且在某些情況下可經由烷基化或還原胺化進行修飾，隨後進行第二 S_NAr 步驟。用諸如第三丁醇鉀之適合鹼處理達成碘消去，得到 **A-5**。

實例

實例1(流程A)：製備(*S*)-*N*-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺



步驟1：製備2,6-二氯-9-異丙基-9*H*-嘌呤



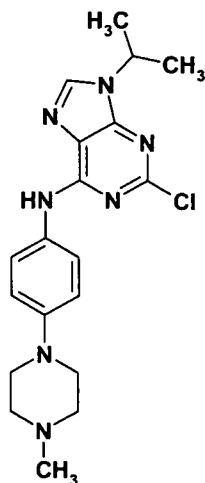
將2,6-二氯-9*H*-嘌呤(1.89 g, 10 mmol)、異丙醇(3.1 mL, 40 mmol, 4 mol eq)、THF (150 mL)及三苯膦(結合於聚苯乙烯，約3 mmol/g, 6.7 g, 或約20 mmol裝載量)裝入500 mL圓底燒瓶中且所得混合物在氮氣下、在水浴中攪拌且冷卻。歷經30分鐘經由加料漏斗逐滴添加DBAD (4.85 g, 20 mmol)於THF (50 mL)中之溶液且所得反應混合物在環境溫度下攪拌20小時。藉由過濾移除樹脂且用乙酸乙酯充分洗滌。將合併之濾液蒸發，得到淡黃色固體，經由急驟管柱層析(使用二氧化矽/DCM乾法裝載)、使用0-50%乙酸乙酯/庚烷之梯度進行純化，得到：

1. 標題產物：2,6-二氯-9-異丙基-9*H*-嘌呤(2.81 g, 含有DBAD副

產物，0.9 mol eq，如根據 ^1H NMR所測定)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.86 (s, 1 H) 4.71 - 4.94 (m, 1 H) 1.55 (d, $J=6.85$ Hz, 6 H)及1.39 (s, 16 H, 對於DBAD副產物)。 $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4$ m/z (APCI+) 231.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (使用Cl同位素模式)。

2. 其他次要區位異構體：2,6-二氯-7-異丙基-7*H*-嘌呤(229 mg, 10%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.06 (s, 1 H) 5.13 (dt, $J=13.36, 6.71$ Hz, 1 H) 1.59 (d, $J=6.72$ Hz, 6 H)。 $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4$ m/z (APCI+) 231.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (使用Cl同位素模式)。

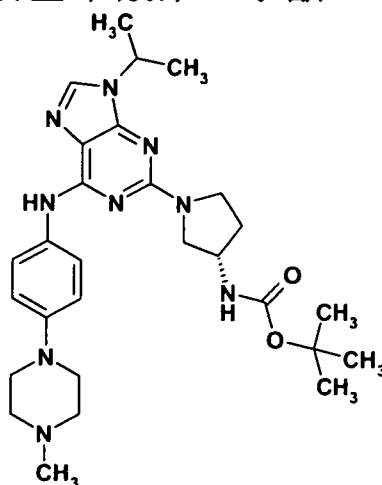
步驟2：製備2-氯-9-異丙基-*N*-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-胺



向反應瓶中添加2,6-二氯-9-異丙基-9*H*-嘌呤(含有6.3 mmol)、4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(1.2 g, 6.3 mmol)、異丙醇(32 mL, 0.2 M)及TFA(1 mL, 13 mmol)。將反應瓶加蓋，在78℃(防結塊溫度)攪拌且加熱20小時。移除揮發物，得到深色殘餘物。添加 NaHCO_3 飽和水溶液 NaHCO_3 (40 mL)。有深色膠狀固體沈澱析出。使用乙酸乙酯(2×120 mL)及DCM(2×80 mL)萃取產物。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發，得到深色殘餘物，在二氧化矽上使用100%乙酸乙酯至10%氨(7 N 於甲醇中)-90%乙酸乙酯之梯度進行純化，得到呈淡黃色固體狀之標題產物(2.1 g, 86%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.04

(s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 7.61 (d, $J=8.56$ Hz, 2 H) 6.93 (d, $J=8.93$ Hz, 2 H) 4.71 (dt, $J=13.39, 6.63$ Hz, 1 H) 3.10 (br. s., 4 H) 2.45 (m, $J=4.16$ Hz, 4 H) 2.22 (s, 3 H) 1.52 (d, $J=6.72$ Hz, 6 H)。 $C_{19}H_{24}ClN_7$ m/z (APCI+) 386.2 $(M+H)^+$ ，使用Cl同位素模式。產物之區位化學結構亦藉由小分子X射線結晶學確認。

步驟3：製備(*S*)-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯

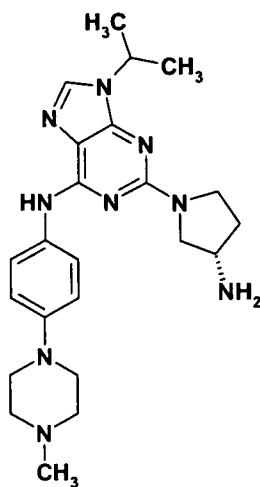


2-氯-9-異丙基-*N*-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-胺(2.32 g, 6 mmol)、(*S*)-吡咯啉-3-基-胺基甲酸第三丁酯(1.45 g, 7.8 mmol, 1.3 mol eq)及 Cs_2CO_3 (7.82 g, 24 mmol, 4 mol eq)於第三戊基醇(60 mL, 0.1 M)中之混合物用氮氣脫氣。添加氯(二-2-降萘基膦基)(2-二甲基胺基甲基二茂鐵-1-基)鈣(II) (CAS#614753-51-4, 375 mg, 0.6mmol, 0.1 mol eq)，且混合物再脫氣1分鐘。將反應瓶加蓋，在100℃(防結塊溫度)攪拌且加熱20小時。冷卻反應物，用水(25 mL)及乙酸乙酯(150 mL)稀釋且分離有機層。水層再用乙酸乙酯(50 mL)萃取且合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發，得到殘餘物，經由二氧化矽急驟層析、使用50%庚烷-50%乙酸乙酯至100%乙酸乙酯、接著10%氨(7 N於甲醇中)-90%乙酸乙酯之梯度進行純化，得到呈淡黃色固體狀之標題產物(3.20 g, 99%產率)。 1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm

9.14 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.85 (d, $J=9.05$ Hz, 2 H) 7.14 (d, $J=5.01$ Hz, 1H) 6.87 (d, $J=9.17$ Hz, 2 H) 4.61 (quin, $J=6.72$ Hz, 1 H) 4.05 - 4.27 (m, 2 H) 3.60 - 3.80 (m, 2 H) 3.50 (dt, $J=10.55, 7.08$ Hz, 1 H) 3.35 (dd, $J=10.82, 4.83$ Hz, 1 H) 3.02 - 3.11 (m, 4 H) 2.40 - 2.48 (m, 4 H) 2.22 (s, 3 H) 1.79 - 1.92 (m, 1 H) 1.50 (d, $J=6.85$ Hz, 6 H) 1.40 (s, 9 H)。

$C_{28}H_{41}N_9O_2$ m/z (APCI+) 536.4 (M+H)⁺。

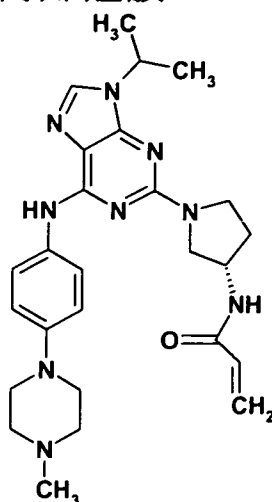
步驟4：製備(*S*)-2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-9-異丙基-*N*-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-胺



向(*S*)-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯(1.40 g, 2.61 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加TFA (2.11 mL, 21 mmol)。將反應瓶加蓋且攪拌3小時。接著移除揮發物且添加甲醇(50 mL)及LiOH水溶液(2 M, 20 mL)且攪拌混合物16小時。移除揮發物，得到白色固體殘餘物。添加水(30 mL)且混合物用音波處理，得到白色懸浮液。藉由過濾來收集固體且乾燥，得到呈白色固體狀之標題產物(1.26g, 111%產率，約90%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.10 (br. s., 1 H) 7.76 - 7.94 (m, 3 H) 6.87 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H) 4.60 (dt, $J=13.33, 6.66$ Hz, 1 H) 3.58 - 3.72 (m, 2 H) 3.51 (dd, $J=10.64, 5.99$ Hz, 2 H) 3.06 (br. s., 4 H) 2.45 (br. s., 4 H) 2.22 (s, 3 H) 1.95 - 2.10 (m, 2 H) 1.58 - 1.73 (m, 3 H)

1.50 (d, $J=6.72$ Hz, 6 H) 。 $C_{23}H_{33}N_9$ m/z (APCI+) 436.4 ($M+H$)⁺ 。

步驟5：製備(*S*)-*N*-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺



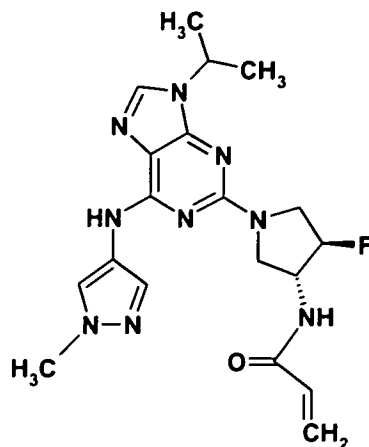
將(*S*)-2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-9-異丙基-*N*-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-胺(315 mg, 0.7 mmol)溶解於DCM：第三戊基醇(15 mL：1.5 mL)中且一次性添加NaHCO₃飽和水溶液(6 mL)。劇烈攪拌雙相混合物且一次性添加丙烯醯氯(90 μL, 1.1 mmol, 1.5 mol eq)且所得混合物在環境溫度下攪拌2小時。反應物用DCM(30 mL)稀釋且分離有機層，且產物再用DCM：第三戊基醇(9:1, 30 mL)萃取。合併之有機相經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到殘餘物，經由二氧化矽急驟層析、使用100%乙酸乙酯至100%乙醇之梯度進行純化，得到約90%之粗製純度。此粗物質用乙酸乙酯：庚烷(4:1, 15 mL)濕磨。所得白色固體藉由過濾來收集，用乙酸乙酯：庚烷(4:1, 10 mL)洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之標題產物(118 mg, 33%產率，約95%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.16 (s, 1 H) 8.36 (d, $J=6.72$ Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.85 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H) 6.87 (d, $J=8.93$ Hz, 2 H) 6.18 - 6.34 (m, 1 H) 6.03 - 6.15 (m, 1 H) 5.59 (dd, $J=9.96, 2.02$ Hz, 1 H) 4.62 (dt, $J=13.33, 6.54$ Hz, 1 H) 4.43 (d, $J=5.14$ Hz, 1 H) 3.71 - 3.87 (m, 1 H) 3.63 (dt, $J=12.62, 6.46$ Hz, 2 H) 3.43 (dd, $J=11.25, 3.30$ Hz, 1 H) 3.07

(m, $J=4.65$ Hz, 4 H) 2.45 (m, $J=4.40$ Hz, 4 H) 2.22 (s, 4 H) 1.89 (dd, $J=11.37, 5.87$ Hz, 1 H) 1.51 (d, $J=6.72$ Hz, 6 H)。C₂₆H₃₅N₉O m/z (APCI+) 490.2 (M+H)⁺。

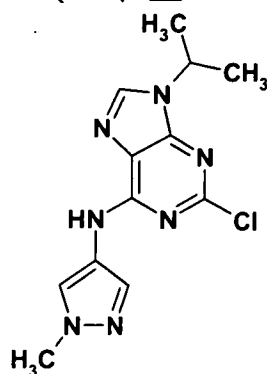
(*S*)-*N*-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯酸醯胺之替代製法

將(*S*)-2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-9-異丙基-*N*-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-胺(436 mg, 1 mmol)懸浮於DMF (3.3 mL)中。添加DIPEA (0.53 mL, 3 mmol, 3 mol eq)及丙烯酸(73 μ L, 1.05 mmol, 1.05 mol eq), 得到懸浮液。一次性添加丙基膦酸酐(CAS 68957-94-8, 50%於DMF中, 0.7 mL, 1.2 mmol, 1.2 mol eq)。稍微溫熱反應混合物, 得到溶液。15分鐘之後, 添加Na₂CO₃水溶液(1 M, 2 mL, 2 mmol)且攪拌30分鐘。添加水(10 mL)及乙酸乙酯(50 mL)。分離有機層, 用水(3 $\times$ 10 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且蒸發, 得到淡黃色泡沫狀固體, 藉由SFC純化(管柱ZymorSpher HADP 150 $\times$ 21.2 mm I.D., 5 μ m 顆粒; 調節劑: 乙醇; 梯度21%(保持2分鐘)至24%(保持1分鐘), 每分鐘1.5%; 流速(58 ml/min)), 得到標題產物(167 mg, 34%產率, >95%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 8.36 (d, $J=6.85$ Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.85 (d, $J=9.05$ Hz, 2 H) 6.87 (d, $J=9.05$ Hz, 2 H) 6.19 - 6.32 (m, 1 H) 6.05 - 6.16 (m, 1 H) 5.59 (dd, $J=10.09, 2.38$ Hz, 1 H) 4.62 (quin, $J=6.72$ Hz, 1 H) 4.34 - 4.48 (m, 1 H) 3.76 (dd, $J=11.31, 6.30$ Hz, 1 H) 3.54 - 3.70 (m, 2 H) 3.43 (dd, $J=11.19, 3.85$ Hz, 1 H) 2.93 - 3.14 (m, 4 H) 2.39 - 2.47 (m, 4 H) 2.22 (s, 3 H) 2.12 - 2.20 (m, 1 H) 1.83 - 1.95 (m, 1 H) 1.51 (d, $J=6.72$ Hz, 6 H)。C₂₆H₃₅N₉O m/z (APCI+) 490.4 (M+H)⁺。

實例2 (流程A): 製備*N*-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯酸醯胺

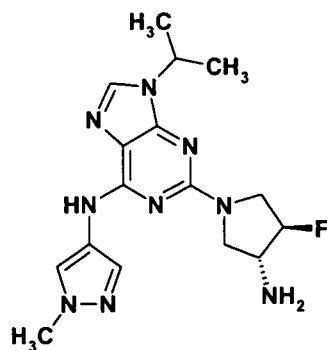


步驟1：製備2-氯-9-異丙基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-嘌呤-6-胺



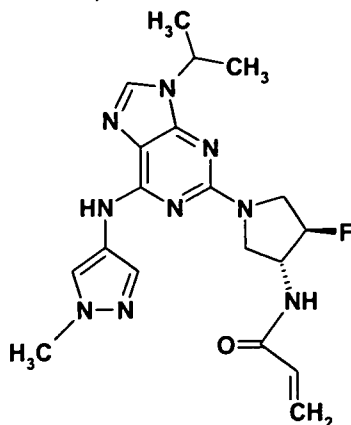
將如實例1之步驟1中製備的2,6-二氯-9-異丙基-9H-嘌呤(1.16 g, 5 mmol)與4-胺基-1-甲基吡唑(1.02 g, 10 mmol)及DIPEA (1.74 mL, 10 mmol)於nBuOH (33 mL)中混合且在100°C (防結塊溫度)攪拌且加熱1小時。冷卻反應物，且在真空下移除揮發物，得到深色殘餘物。添加乙酸乙酯(120 mL)且混合物用NaHCO₃飽和水溶液(3×30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到深色殘餘物。將此殘餘物溶解於乙酸乙酯中，通過矽膠薄墊且用90%乙酸乙酯-10%氨(7 N於甲醇中)溶離。蒸發溶離劑，得到呈深色固體狀之標題化合物(1.43 g, 98%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.41 (br. s., 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 4.71 (quin, J=6.72 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 1.52 (d, J=6.72 Hz, 6 H)。C₁₂H₁₄ClN₇ m/z (APCI+) 292.1 (M+H)⁺，使用Cl同位素模式。

步驟2：製備2-((反)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-基)-9-異丙基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-嘌呤-6-胺



向 2-氯-9-異丙基-N-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-9*H*-嘌呤-6-胺 (292 mg, 1.00 mmol) 與 [(3,4-反)-4-氟吡咯啉-3-基]胺基甲酸苯甲酯 (357 mg, 1.5 mmol) 於第三戊醇 (10 mL) 中之溶液中添加 Cs₂CO₃ (1.32 g, 4 mmol)。反應混合物用氮氣脫氣 2 分鐘，接著添加催化劑氯(二-2-降艸伯基磷基)(2-二甲基胺基甲基二茂鐵-1-基)鈀(II) (CAS#614753-51-4, 60 mg, 0.1 mmol)。將反應瓶加蓋，在 100°C (防結塊溫度) 攪拌且加熱 20 小時。添加乙醇 (40 mL) 至反應混合物中且藉由過濾移除任何不溶性物質。接著使用 10% Pd/C (120 mg) 及氫氣球使濾液發生氫化 20 小時。濾出催化劑且蒸發濾液，得到深色殘餘物，經由急驟層析 (使用 50% 乙酸乙酯-50% 庚烷至 100% 乙酸乙酯、接著至 10% 氨 (7 N)/甲醇-90% 乙酸乙酯之梯度) 純化。蒸發含有標題產物之溶離份，得到粗殘餘物，其用於後續步驟中。

步驟 3：製備 *N*-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺



將粗物質 2-((反)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-基)-9-異丙基-N-(1-甲基-1*H*-

吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-6-胺(假定約1 mmol)分配於DCM (30 mL)與NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)之間且劇烈攪拌。一次性添加丙烯醯氯(121 μL, 1.5 mmol)且攪拌混合物30分鐘。接著用DCM (50 mL)稀釋混合物且分離有機層，經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到深色殘餘物，進行對掌性SFC純化以分離兩種反式對映異構體(Chiralpak AD-H 21.2×250 mm 5 μ管柱；用30% EtOH (200標準酒精度)/CO₂溶離，在100巴、38℃保持，約60.0 ml/min，UV偵測λ=260 nm。峰1(-)溶離3.99-4.68分鐘。峰2(+))溶離5.80-6.38 min)。產生：

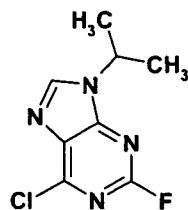
N-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺；(絕對立體化學結構隨後藉由關鍵中間物之小分子結晶學測定)，30.26 mg，7%產率(3個步驟)，約99% ee，90%純。旋光度：[α]_{D22} = +28.9° (c 0.09, EtOH)。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.65 (br. s., 1 H) 8.50 (d, *J*=6.97 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 6.20 - 6.29 (m, 1 H) 6.08 - 6.18 (m, 1 H) 5.63 (d, *J*=10.82 Hz, 1 H) 5.03 - 5.25 (m, 1 H) 4.43 - 4.70 (m, 2 H) 3.88 (br. s., 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.70 (d, *J*=10.45 Hz, 2 H) 1.50 (d, *J*=6.42 Hz, 6 H)。C₁₉H₂₄FN₉O *m/z* (APCI+) 414.1 (M+H)⁺。

N-((3*S*,4*S*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺，36.7 mg，9%產率(3個步驟)，>99% ee，95%純。旋光度：[α]_{D22} = -19.06° (c 0.08, EtOH)。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.65 (br. s., 1 H) 8.50 (d, *J*=6.42 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 6.19 - 6.29 (m, 1 H) 6.11 - 6.18 (m, 1 H) 5.63 (d, *J*=11.92 Hz, 1 H) 5.08 - 5.22 (m, 1 H) 4.46 - 4.69 (m, 2 H) 3.88 (br. s., 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.64 - 3.79 (m, 2 H) 1.50 (d, *J*=6.79 Hz, 6 H)。C₁₉H₂₄FN₉O *m/z* (APCI+) 414.1 (M+H)⁺。

實例2之替代方法(流程C)：製備*N*-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((1-甲

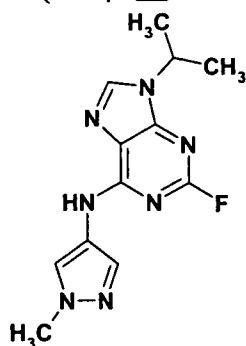
基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺

步驟1：製備6-氯-2-氟-9-異丙基-9*H*-嘌呤



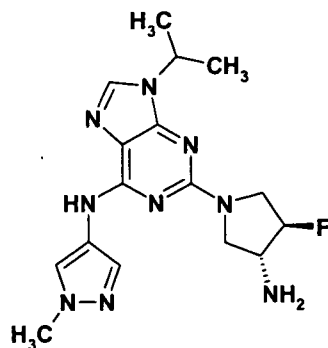
6-氯-2-氟-9*H*-嘌呤(616 mg, 3.57 mmol)於THF (18 mL)中之溶液在氮氣下、於冰水浴中冷卻且添加*i*PrOH (858 mg, 14.3 mmol)、結合於聚合物之三苯膦(2.38 g, 7.14 mmol, 約3 mmol/g)及偶氮二甲酸二-第三丁酯(1.730 g, 7.14 mmol)。使反應混合物溫熱至環境溫度且攪拌16小時。移除固體樹脂且用乙酸乙酯(50 mL)充分洗滌。真空濃縮濾液，得到淡黃色固體殘餘物。接著將此物裝載至二氧化矽上且經由急驟層析(用30-50%乙酸乙酯/庚烷溶離)純化，得到呈白色固體狀之標題產物(445 mg, 58%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.83 (s, 1 H) 4.72 - 4.92 (m, 1 H) 1.57 (d, *J*=6.85 Hz, 6 H)。C₈H₈FN₄Cl *m/z* (APCI⁺) 217.10, 215.10 (*M*+H)⁺。

步驟2：製備2-氟-9-異丙基-*N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-6-胺



6-氯-2-氟-9-異丙基-9*H*-嘌呤(215 mg, 1 mmol)、1-甲基-1*H*-吡啶-4-胺(116 mg, 1.2 mmol)於*n*BuOH (5 mL, 0.2 M)及DIPEA (0.7 mL, 4 mmol)中之混合物在環境溫度下攪拌2天。LCMS顯示*M*+1=276.2 amu的主要標題產物。此粗產物無需分離即用於後續步驟中。

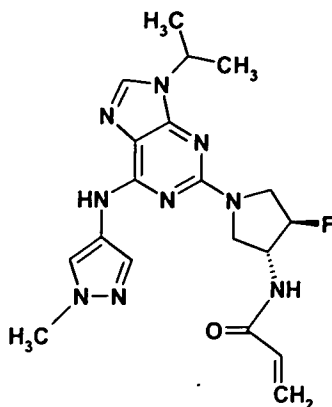
步驟3：製備((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺



將((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸苯甲酯(390 mg, 0.8 mmol)、甲酸鉍(514 mg, 8 mmol)於乙醇(20 mL)中之混合物脫氣3分鐘，接著添加10%-Pd/C (50 mg)。反應物攪拌且加熱平緩回流維持45分鐘。藉由過濾移除催化劑且用乙醇(40 mL)充分洗滌。濃縮合併之液體，得到殘餘物，溶解於水(5 mL)中且用DCM-異丙醇(9:1, 2×70 mL)萃取。合併之有機萃取物用飽和NaHCO₃ (5 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(272 mg, 96%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.58 (s, 1 H) 8.00 (s, 2 H) 7.90 (s, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 4.89 - 5.08 (m, 1 H) 4.56 - 4.66 (m, 1 H) 3.86 - 4.00 (m, 1 H) 3.81 - 3.85 (m, 3 H) 3.58 - 3.80 (m, 3 H) 3.53 (d, *J*=11.13 Hz, 1 H) 1.51 (d, *J*=6.72 Hz, 6 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -177.42 (s, 1 F). C₁₆H₂₂FN₉ *m/z* (APCI+) 360.2 (M+H)⁺。對掌性純度如下測定(使用外消旋樣品進行比較)：

Chiralcel OD-H 4.6 x 100 mm管柱，使用5-60% MeOH/DEA於CO₂中之梯度，歷時3 min, 120巴, 4 mL/min。標題樣品顯示約86 (2.04 min):14 (2.21 min)比率，約72 % ee。[α]_D₂₂ = +4.5° (c 0.14, EtOH)。

步驟5：製備*N*-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺

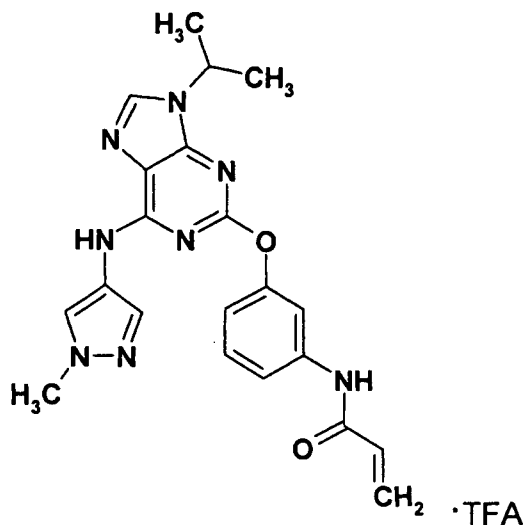


2-((3*R*,4*R*)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-基)-9-異丙基-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-9*H*-嘌呤-6-胺(260 mg, 85%純度, 校正值0.62 mmol)於DCM: *tert*-PentOH (20 mL:2 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(6 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌5分鐘。添加丙烯醯氯(60 μ L, 0.74 mmol, 1.2 mol eq)且持續攪拌30分鐘。分離有機層且再用DCM: *tert*-PentOH (2 $\times$ 20 mL:2 mL)萃取水層。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發, 得到殘餘物; 對掌性純度如下測定:

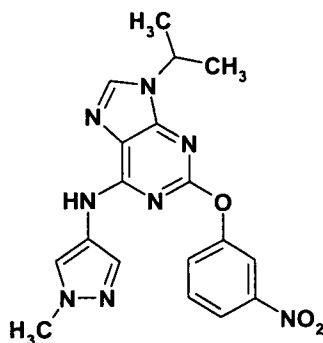
Chiralpak AD-H 4.6 $\times$ 250 mm管柱, 30% EtOH, 140巴, 3 mL/min (約80 % ee, $[\alpha]_{D_{22}} = +17.1^\circ$ (c 1.0, EtOH))。

使用對掌性SFC (製備性方法: Chiralpak AD-H (5 μ) 21.2 $\times$ 250 mm管柱, 36 $^\circ$ C, 用30% EtOH(HPLC級, 200標準酒精度)/CO₂(在100巴保持)溶離, 60.0 mL/min)進一步純化標題產物, 得到呈白色固體狀之標題化合物(124 mg, 49%產率), >99% ee, 旋光度 $[\alpha]_{D_{22}} = +47.8^\circ$ (c 0.13 EtOH)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.65 (s, 1 H) 8.48 (d, *J*=6.48 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 6.09 - 6.30 (m, 2 H) 5.59 - 5.66 (m, 1 H) 5.06 - 5.25 (m, 1 H) 4.63 (quin, *J*=6.76 Hz, 1 H) 4.50 (dt, *J*=11.65, 5.85 Hz, 1 H) 3.85 - 3.96 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.71 (d, *J*=11.86 Hz, 2 H) 1.51 (d, *J*=6.72 Hz, 6 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -177.73 (s, 1 F)。C₁₉H₂₄FN₉O *m/z* (APCI+) 414.1 (M+H)⁺。

實例3 (流程B)：製備*N*-(3-((9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氧基)苯基)丙烯醯胺三氟乙酸鹽

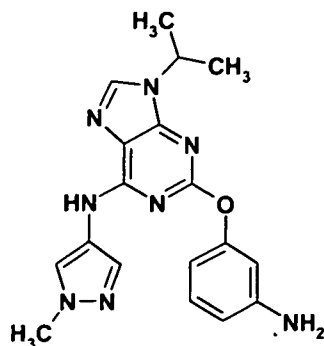


步驟1：製備9-異丙基-*N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-2-(3-硝基苯氧基)-9*H*-嘌呤-6-胺：



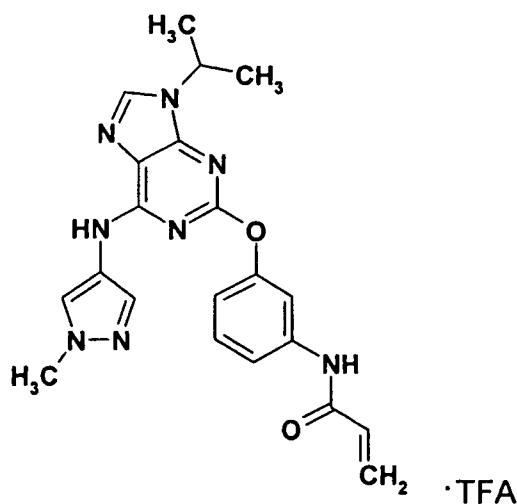
向3-硝基苯酚(143 mg, 1.03 mmol)於DMF(15 mL)中之溶液中緩慢添加氫化鈉(56 mg, 1.4 mmol)且混合物在室溫下攪拌30分鐘。緩慢添加如實例2之步驟1中製備的2-氯-9-異丙基-*N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-6-胺(200 mg, 0.69 mmol)。添加之後，混合物在110°C攪拌隔夜。將冷卻的反應混合物傾入水(100 mL)中且用EtOAc(2×30 mL)萃取。合併之有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，濃縮且藉由急驟管柱層析(MeOH:EtOAc=1:10)純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(50 mg, 18%產率)。

步驟2：製備2-(3-胺基苯氧基)-9-異丙基-*N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-6-胺



9-異丙基-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(3-硝基苯氧基)-9*H*-嘌呤-6-胺(50 mg, 0.14 mmol)、Fe (39 mg, 0.7 mmol)、NH₄Cl (75 mg, 1.4 mmol)於EtOAc (10 mL)及水(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。過濾混合物且用EtOAc (2×10 mL)萃取濾液。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到粗產物(46 mg, 100%產率)，其不進一步純化即直接用於下一步驟中。

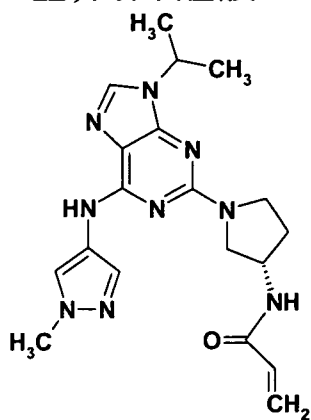
步驟3：製備*N*-(3-((9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)氧基)苯基)丙烯醯胺三氟乙酸鹽



向2-(3-胺基苯氧基)-9-異丙基-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-9*H*-嘌呤-6-胺(46 mg, 0.14 mmol)於EtOAc (10 mL)中之溶液中添加Na₂CO₃飽和水溶液(10 mL)且混合物在室溫下攪拌10分鐘。接著逐滴添加丙烯醯氯(15.2 mg, 0.17 mmol)且混合物在室溫下攪拌1小時。接著用EtOAc (2×10 mL)萃取混合物且用水(10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥且濃縮。粗產物藉由製備型HPLC純化，得到呈白

色固體狀之標題化合物(15 mg, 26%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.38 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62-7.63 (d, 2H), 7.44-7.49 (t, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.94-6.96 (d, 1H), 6.41-6.45 (t, 1H), 6.23-6.27 (d, 1H), 5.75-5.78 (d, 1H), 4.67-4.70 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.53-1.54 (d, 6H)。C₂₁H₂₂N₈O₂ m/z 419.0 (M+H)⁺。

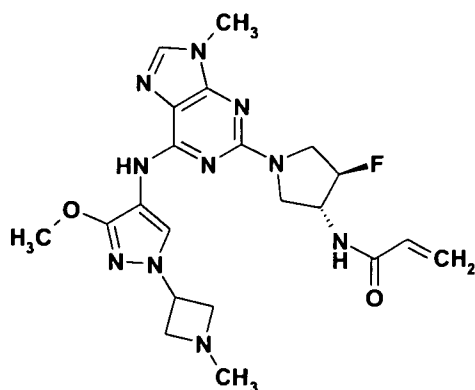
實例4 (流程D)：製備(*S*)-*N*-(1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺



向如實例2之替代方法之步驟1中所製備的6-氯-2-氟-9-異丙基-9*H*-嘌呤(200 mg, 0.932 mmol)於nBuOH (4.66 mL)中之溶液中添加1-甲基-1*H*-吡啶-4-胺(109 mg, 1.12 mmol)及DIPEA (482 mg, 3.73 mmol)且混合物在環境溫度下攪拌6小時，產生粗2-氟-9-異丙基-*N*-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-6-胺。接著向反應混合物中添加(*S*)-3-(甲磺醯基)-*N*-(吡咯啉-3-基)丙醯胺鹽酸鹽(289 mg, 1.12 mmol)且在100°C加熱16小時。LCMS顯示未反應之中間物，因此在110°C將反應物再加熱24小時。接著將反應物冷卻至環境溫度且添加第三丁醇鉀(3.73 mL, 3.73 mmol)且所得混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。添加水且用DCM(3×50 mL)萃取反應物，接著用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水層。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，濃縮，裝載至二氧化矽上且經由急驟層析、使用0-20% EtOH/EtOAc純化，得到呈粉紅色固體狀之標題化合物(290 mg, 78%產率)，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

9.56 (s, 1 H) 8.38 (d, $J=6.72$ Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 6.20 - 6.34 (m, 1 H) 6.05 - 6.18 (m, 1 H) 5.60 (dd, $J=10.03, 2.32$ Hz, 1 H) 4.56 - 4.73 (m, 1 H) 4.43 (br. s., 1 H) 3.76 - 3.92 (m, 4 H) 3.68 (d, $J=5.14$ Hz, 2 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 2.15 - 2.28 (m, 1 H) 1.87 - 1.99 (m, 1 H) 1.51 (d, $J=6.85$ Hz, 6 H) $\circ$ $C_{19}H_{25}N_9O$ m/z 397.25及396.30 (M+H) $^{+}$ $\circ$

實例5 (流程D)：製備*N*-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺



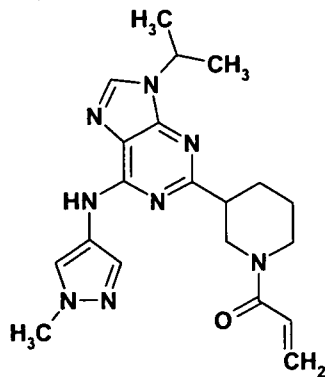
向粗3-(4-((2-((3*R*,4*R*)-3-氟-4-(3-(甲磺醯基)丙醯胺)吡咯啉-1-基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-6-基)胺基)-3-甲氧基-1*H*-吡啶-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(理論0.63 mmol, 1.00 eq) (使用實例4中所例示的一般方法製備)於DCM (50 mL)中之溶液中添加TFA (4 mL)。攪拌1小時之後，將反應混合物濃縮至乾且不進一步純化即用於下一步驟中。

向上文所產生之胺於MeOH (15 mL)中之溶液中添加二異丙基乙基胺 (300 μ L, 1.81mmol, 2.87 eq)及甲醛水溶液 (150 μ L, 2.02 mmol, 3.21 eq, 37 wt%)且在環境溫度下攪拌反應混合物。15分鐘之後，添加NaBH₄ (65.0 mg, 1.72 mmol, 2.72 eq)且攪拌反應混合物11小時。LCMS分析顯示反應不完全且添加額外份數之甲醛水溶液 (500 μ L, 6.73 mmol, 10.7 eq, 37 wt%)及NaBH₄ (250 mg, 6.61 mmol,

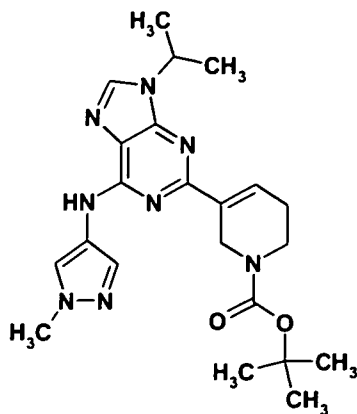
10.5 eq)。另過1小時之後，濃縮反應混合物且不進一步純化即用於下一步驟中。

向如上產生之粗*N*-甲基氮雜環丁烷於THF(25 mL)中之攪拌溶液中添加第三丁醇鉀(2.50mL, 2.50mmol, 3.97 eq, 1 M)之溶液。2小時之後，反應混合物用乙酸(200 μ L)處理且濃縮。將殘餘物懸浮於DMSO中，使用Xbridge Prep C18管柱(250 mm $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m)、用5%乙腈/水(0.1%HOAc)至25%乙腈/水(0.1%HOAc)溶離、經由逆相層析法加以純化，且凍乾，得到呈白色固體狀之標題化合物(53.7 mg, 16%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.20 (br. s., 1H) 8.14 (br. s., 1H) 7.71 (br. s., 1H) 6.24 (dd, *J*=10.0, 16.0 Hz, 1H) 6.14 (d, *J*=16.0 Hz, 1H) 5.60 (d, *J*=9.3 Hz, 1H) 5.16 (d, *J*=51.0 Hz, 1H) 4.80 (br. s., 1H) 4.58 - 4.41 (m, 1H) 3.99 - 3.77 (m, 7H) 3.72 - 3.55 (m, 6H)。C₂₁H₂₈FN₁₀O₂ *m/z* (APCI+) 471.2 (M+H)⁺。

實例6 (流程E)：製備(-)-1-(3-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

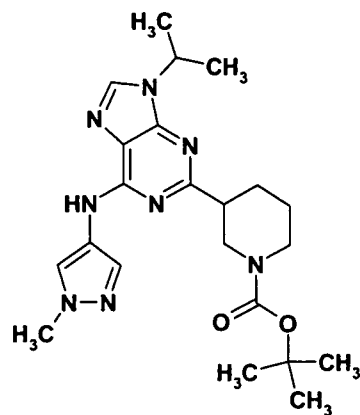


步驟1：製備3-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯



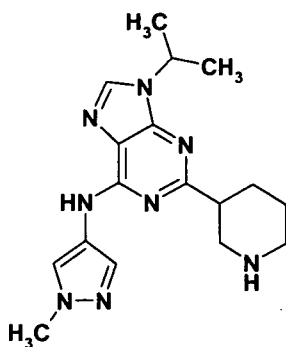
將實例2步驟1所製備的2-氯-9-異丙基-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-9*H*-嘌呤-6-胺(600 mg, 2 mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(700 mg, 2.3 mmol, 1.1 mol eq)、磷酸三鉀(1.11 g, 5.1 mmol, 2.5 mol eq)、PdCl₂(dppf) (75 mg, 0.1 mmol, 0.05 mol eq)於二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之混合物脫氣，在80°C(在正常吸收度下使用微波)攪拌且加熱30分鐘。反應物接著用乙酸乙酯(120 mL)稀釋，用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到殘餘物，使用50%乙酸乙酯-50%庚烷至100%乙酸乙酯、接著至10%氨(7 N於甲醇中)-90%乙酸乙酯之梯度、經由急驟層析法加以純化，得到呈紅色固體狀之標題產物(901 mg, 100%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.89 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.00 (br. s., 1 H) 7.79 (br. s., 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 4.77 (dt, *J*=13.39, 6.76 Hz, 1 H) 4.45 (br. s., 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.50 (t, *J*=5.38 Hz, 2 H) 2.36 (d, *J*=3.18 Hz, 2 H) 1.57 (d, *J*=6.72 Hz, 6 H) 1.44 (s, 9 H)。C₂₂H₃₀N₈O₂ *m/z* (APCI⁺) 439.3 (M+H)⁺。

步驟2：製備3-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯



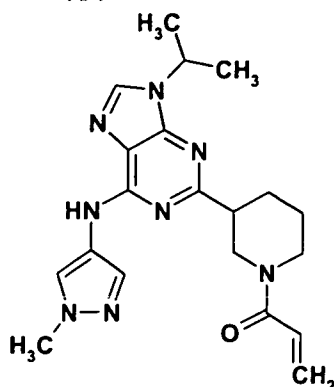
3-(9-異丙基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(821 mg, 1.87 mmol)於乙醇(35 mL)中之溶液用氮氣脫氣且向其中添加10%-Pd/C (150 mg)及甲酸銨(650 mg, 10 mmol)。所得混合物在60℃攪拌且加熱3小時。將反應物冷卻至環境溫度且藉由過濾移除催化劑。蒸發濾液，得到殘餘物，溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且溶液用水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到殘餘物，使用100%庚烷至100%乙酸乙酯之梯度、經由急驟層析法加以純化，得到標題化合物(620 mg)，其用於後續步驟中。

步驟3：製備9-異丙基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(哌啶-3-基)-9H-嘌呤-6-胺



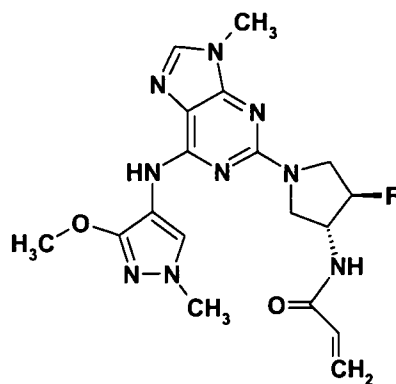
向3-(9-異丙基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(620 mg)於DCM (15 mL)中之溶液中添加TFA (1.2 mL)。所得溶液在環境溫度下攪拌1小時。移除揮發物，得到粗標題化合物，其不進一步純化即用於下一步驟中。

步驟4：製備(-)-1-(3-(9-異丙基-6-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

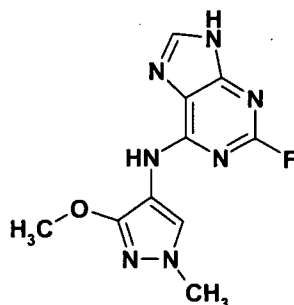


向得自前述反應的9-異丙基-*N*-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(哌啶-3-基)-9*H*-嘌呤-6-胺中添加NaHCO₃飽和水溶液(12 mL)及乙酸乙酯(30 mL)。攪拌混合物10分鐘且添加丙烯醯氯(148 μL, 1.8 mmol)且在環境溫度下攪拌15分鐘。分離有機層，且用乙酸乙酯(30 mL)萃取水層。合併之有機相經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到泡沫狀固體(600 mg)，對其進行對掌性SFC純化以分離兩種對映異構體(Chiralcel OJ-H 4.6×250 mm管柱，20% EtOH，140巴，3.0 ml/min)。峰1(+)在3.18分鐘時溶離。作為標題產物之峰2 (-)係在5.03分鐘時溶離(86.4 mg，約98 % ee，16%產率，經歷3個步驟)。[α]_D₂₂ = -76.0° (c 0.14, EtOH)。¹H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.87 (br. s., 1 H) 8.28 (br. s., 1 H) 7.96 - 8.13 (m, 1 H) 7.74 (d, *J*=7.26 Hz, 1 H) 6.76 - 6.91 (m, 1 H) 5.99 - 6.17 (m, 1 H) 5.53 - 5.75 (m, 1 H) 4.69 - 4.84 (m, 2 H) 4.03 - 4.30 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 2.74 - 3.02 (m, 2 H) 2.11 - 2.28 (m, 1 H) 1.75 - 2.01 (m, 2 H) 1.54 (d, *J*=2.64 Hz, 7 H)。C₂₀H₂₆N₈O *m/z* (APCI+) 395.1 (M+H)⁺。

實例7 (流程F)：製備*N*-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-3-基)丙烯醯胺

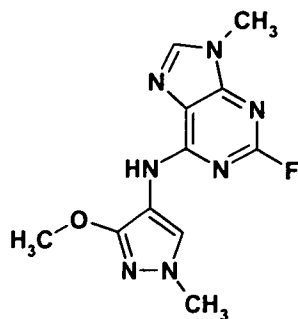


步驟1：製備2-氟-N-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-嘌呤-6-胺



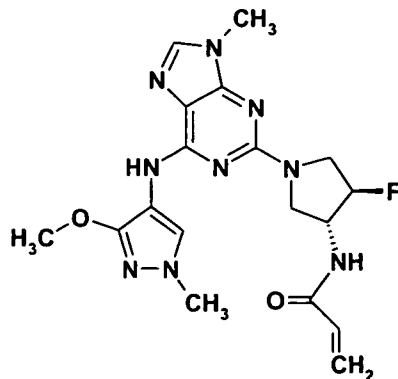
6-氟-2-氟-9H-嘌呤(5.49 g, 31.8 mmol, 1.00 eq)、3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-胺鹽酸鹽(6.60 g, 40.34 mmol, 1.26 eq)及*N,N*-二異丙基乙胺(16.6 mL, 95.5 mmol, 3.00 eq)於DMSO (31.8mL)中之懸浮液在環境溫度下攪拌19小時。接著在50℃真空濃縮反應混合物，傾入水(250 mL)中且在0℃劇烈攪拌1小時。濾出所得固體，用冰冷的水(20 mL)洗滌且在50℃乾燥16小時，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(7.26 g, 87%產率, 96%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.03 (br. s., 1 H) 9.21 (br. s., 1 H) 8.18 (br. s., 1 H) 7.74 (br. s., 1 H) 3.81 (br. s., 3 H) 3.71 (s, 3 H)。C₁₀H₁₁FN₇O *m/z* (APCI+) 264.2 (M+H)⁺。

步驟2：製備2-氟-N-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-胺



歷經3分鐘，以逐滴方式向2-氟-*N*-(3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-6-胺(7.25 g, 27.5 mmol, 1.00 eq)及碳酸鉀(7.61 g, 55.1 mmol, 2.00 eq)於1,4-二噁烷(92.0 mL)中之經劇烈攪拌懸浮液中添加硫酸二甲酯(2.90 mL, 30.3 mmol, 1.10 eq)。4小時之後，向反應混合物中添加額外份數之1,4-二噁烷(50.0 mL)、碳酸鉀(3.80 g, 27.5 mmol, 1.00 eq)及硫酸二甲酯(1.00 mL, 10.4 mmol, 0.30 eq)。再過16小時之後，真空濃縮反應混合物，用水(120 mL)稀釋且在環境溫度下攪拌1小時。過濾所得固體，用水(20 mL)洗滌且在60°C乾燥16小時，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(6.42 g, 84%產率, >95%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.23 (br. s., 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 7.67 (s, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.69 (br. s., 3 H)。C₁₁H₁₃FN₇O *m/z* (APCI+) 278.2 (M+H)⁺。

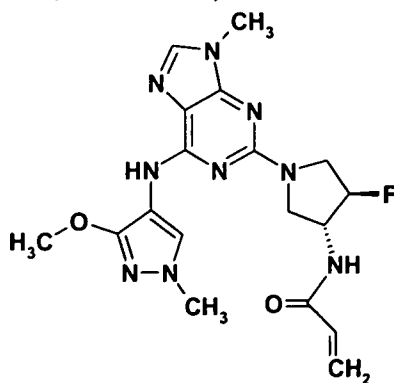
步驟3：製備*N*-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺



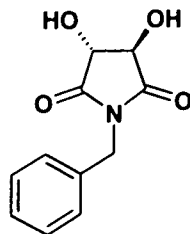
向2-氟-*N*-(3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-6-胺(554 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq)及*N*-((3*R*,4*R*)-4-氟吡咯啉-3-基)-3-(甲磺

醯基)丙醯胺(500 mg, 2.10 mmol, 1.05 eq)於DMSO (4.2 mL)中之經攪拌懸浮液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(0.83 mL, 5.00 mmol, 2.50 eq)。反應混合物接著在100℃加熱16小時，冷卻至環境溫度，用THF(4 mL)稀釋且用第三丁醇鉀(4.00 mL, 1 M於THF中, 2.00 eq)處理。1小時之後，向反應混合物中添加另一份第三丁醇鉀(0.50 mL, 1 M於THF中, 0.25 eq)。再過1小時之後，將反應混合物傾入磷酸鹽緩衝液(50 mL, pH=7)及水(50 mL)中且用乙酸乙酯(5×40 mL)萃取。將合併之有機層合併，乾燥(Na_2SO_4)且在減壓下濃縮。接著將此粗產物在60℃溶解於乙酸乙酯(40 mL)中，接著用庚烷(20 mL)處理，此時溶液變得混濁且讓其冷卻至環境溫度，接著冷卻至0℃。在0℃過16小時之後，過濾所得固體且在環境溫度下乾燥，得到呈白色粉末狀之標題化合物(620.5 mg, 75%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.44 (d, $J=6.5$ Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 6.23 (dd, $J=10.0, 17.0$ Hz, 1 H) 6.14 (dd, $J=2.8, 17.0$ Hz, 1 H) 5.62 (dd, $J=2.8, 10.0$ Hz, 1 H) 5.12 (d, $J=51.0$ Hz, 1 H) 4.46 (td, $J=6.0, 11.9$ Hz, 1 H) 3.88-3.6 (m, 4 H) 3.82 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.62 (s, 3 H)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_9\text{O}_2$ m/z (APCI+) 416.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例7A (流程F)：製備*N*-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺

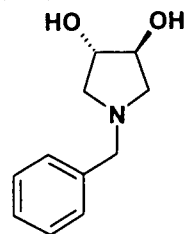


製備步驟1A：製備(3*R*,4*R*)-1-苯甲基-3,4-二羥基吡咯啉-2,5-二酮



二甲苯(1.2 L)、苯甲胺(120 g, 1.10 mol, 1.0 eq)及L-(+)-酒石酸(173 g, 1.15 mol, 1.05 eq)之混合物在135°C(燒瓶夾套溫度)加熱12小時。反應完成時，將混合物冷卻至65°C且添加MeOH (120 mL, 1 vol)。所得混合物攪拌1小時且將所得懸浮液冷卻至20°C，隨後添加EtOAc (480 mL)。在10°C繼續攪拌2小時。藉由過濾分離粗產物且用EtOAc (120 mL)洗滌且在過濾器上乾燥。接著將粗產物溶解於MeOH (480 mL)中且在平緩回流下加熱1小時，接著冷卻至20°C且粒化1小時。過濾懸浮液且用MeOH (240 mL)洗滌沈澱物且乾燥，得到呈白色顆粒固體狀之標題化合物(191 g, 864 mmol, 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.38 - 7.30 (m, 2 H) 7.30 - 7.22 (m, 3 H) 6.32 (br. s., 1 H) 4.59 (d, J=14.8 Hz, 1 H) 4.53 (d, J=14.8 Hz, 1 H) 4.40 (br. D., J=4.3 Hz, 2 H)。C₁₁H₁₁NO₄ *m/z* (EI⁺) 221.0 (M)⁺。

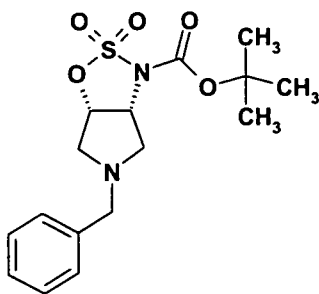
製備步驟2A：製備(3*S*,4*S*)-1-苯甲基吡咯啉-3,4-二醇



在20°C(容器夾套溫度)，以使溫度維持在20°C與25°C之間的速率向(3*R*,4*R*)-1-苯甲基-3,4-二羥基吡咯啉-2,5-二酮(44 g, 199 mmol, 1.0 eq)與THF (176 mL)之混合物中添加含有甲硼烷-四氫呋喃複合物(1.0 mol/L)之THF(800 mL, 800 mmol, 1.0 mol/L, 4.0 eq)。歷經1小時，夾套溫度漸升至60°C，接著保持1小時。完成時，將反應物冷卻至30°C且藉由以控制氣體放出的速率將MeOH (97 mL, 12 eq)緩慢逐滴添加

至混合物中來淬滅。接著將反應混合物加熱至回流且濃縮至較低攪拌體積。接著藉由用MeOH(總共1.5 L)進行恆定體積置換來置換反應溶劑THF。一旦THF含量減少至低於1 wt%，則藉由用EtOAc(總共1.5 L)進行恆定體積置換來置換MeOH以將MeOH含量減小至低於1 wt%。接著將EtOAc總體積再調整至約250 mL (6 vol)，接著冷卻至5°C以使產物結晶。藉由過濾分離所要產物，用冷EtOAc (88 mL)洗滌且乾燥，得到標題化合物(27.0 g，140 mmol，70%)。藉由將合併之濾液及濾餅洗滌液濃縮至一半體積而分離出第二批產物，接著冷卻至5°C，過濾且用冷EtOAc (50 mL)洗滌，得到額外的標題化合物(4.5 g，23 mmol，12%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.33 - 7.26 (m, 4 H) 7.25 - 7.20 (m, 1 H) 4.48 (d, J=4.8 Hz, 2 H) 3.38 - 3.31 (m, 2 H), 3.57 (d, J=13.0 Hz, 1 H) 3.46 (d, J=13.0 Hz, 1 H) 2.74 (dd, J=9.4, 5.9 Hz, 2 H) 2.30 (dd, J=9.4, 4.4 Hz, 2 H)。 C₁₁H₁₅NO₂ *m/z* (EI+) 194.2 (M+H)⁺。

製備步驟3A：製備(3a*R*,6a*S*)-5-苯甲基-2,2-二側氧基-四氫-1-氧雜-2λ⁶-硫雜-3-5-二氫-并環戊二烯-3-甲酸第三丁酯



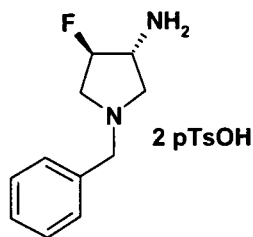
向5 L夾套反應器(反應器1)中添加1,4-二噁烷(1.8 L)、(3*S*,4*S*)-1-苯甲基吡咯啉-3,4-二醇(180 g, 0.932 mol, 1.0 eq)及TEA (792 mL, 5.68 mol, 6.1 eq)且所得混合物在10℃攪拌。

向2 L夾套反應器(反應器2)中添加1,4-二噁烷(1.6 L)及氯磺醯基異氰酸酯(596 g, 2.80 mol, 3.0 eq)且將所得溶液冷卻至10℃。歷經45分鐘添加第三丁醇(211 g, 2.85 mol, 3.05 eq)於1,4-二噁烷(180 mL)中

之溶液，同時維持溫度在10℃與20℃之間，且所得溶液接著在10℃攪拌15分鐘。

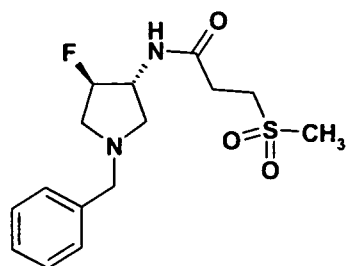
歷經50分鐘將反應器2中之溶液轉移至反應器1中，同時控制反應器1之內部溫度為10℃至20℃。一旦添加完成，則將夾套溫度升溫至20℃且所得混合物攪拌16小時。當UPLC分析確認雙烷基化中間物完全形成時(目標<3%單烷基化中間物)，過濾整批料且將濾液傳送至潔淨反應器中。用二噁烷(300 mL)洗滌殘餘TEA-HCl濾餅且將洗滌液與濾液合併。所得二噁烷溶液接著加熱至80℃且保持3小時。取樣得知反應完成(剩餘<1%中間物)之後，在部分真空(400毫巴)下蒸餾各批料(釜溫=80℃)至低於一半體積。反應混合物用EtOAc(2 L)稀釋且用水(2×2 L)洗滌兩次。混合物接著用0.5 N酸性碳酸鈉(2 L)洗滌，接著經硫酸鈉(360 g, 2 wt eq)乾燥且過濾至潔淨的乾燥反應器中。EtOAc溶液在部分真空下濃縮至約400 mL總體積，形成稠漿料。將混合物冷卻至0℃且攪拌1小時，接著過濾且用冷EtOAc (200 mL)洗滌，接著在真空烘箱中、在40℃乾燥，得到173 g標題化合物。藉由濃縮濾液、接著冷卻、粒化且過濾而分離出第二批產物，得到額外28.4 g所要產物。分離出的標題化合物產率總計為61% (201 g, 568 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.37 - 7.29 (m, 4 H) 7.29 - 7.23 (m, 1 H) 5.36 (dd, J=7.3, 3.8 Hz, 1 H) 4.79 - 4.73 (m, 1 H) 4.48 (d, J=4.8 Hz, 2 H) 3.38 - 3.31 (m, 2 H), 3.70 (d, J=13.4 Hz, 1 H) 3.62 (d, J=13.4 Hz, 1 H) 3.13 - 2.99 (m, 2 H) 2.48 - 2.40 (m, 2 H) 1.46 (s, 9 H)。C₁₆H₂₂N₂O₅S *m/z* (EI+) 355.2 (M+H)⁺。

製備步驟4A：製備(3*R*,4*R*)-1-苯甲基-4-氟吡咯啉-3-胺雙甲苯磺酸鹽



1 M氟化四丁銨於THF(1.27 L, 1.27 mol, 2.5 eq)中之溶液及 (3*aR*,6*aS*)-5-苯甲基-2,2-二側氧基-四氫-1-氧雜-2λ⁶-硫雜-3-5-二氮雜-并環戊二烯-3-甲酸第三丁酯(180 g, 0.508 mol, 1.0 eq)在60℃(夾套溫度)加熱2小時。反應完成時，混合物在真空中部分蒸餾以移除THF。濃縮至較低攪拌體積之後，用EtOAc (2×500 mL)置換THF。再次減少至較低攪拌體積之後，裝入EtOAc (3.6 L)及單水合對甲苯磺酸(396 g, 2.10 mol, 4.1 eq)且在80℃加熱2小時。歷經1.5小時將混合物冷卻至10℃，接著在10℃粒化2小時。過濾固體產物且用EtOAc (2×900 mL)洗滌且在真空烘箱中、在50℃乾燥12小時。分離出呈空氣穩定性結晶固體狀之標題化合物，83%產率(231 g, 419 mmol)。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm 7.69 - 7.61 (m, 4 H) 7.56 - 7.42 (m, 5 H) 7.36 - 7.29 (m, 4 H) 5.65 - 5.49 (m, 1 H) 4.47 (br. s., 2 H) 4.37 - 4.23 (m, 1 H) 4.15 (ddd, J=12.8, 8.2, 1.4 Hz, 1 H) 3.88 (dd, J=19.1, 1.2 Hz, 1 H), 3.74 (ddd, J=33.2, 14.0, 5.5 Hz, 1 H) 3.44 (dd, J=12.8, 8.2 Hz, 1 H) 2.34 (s, 6 H)。C₁₁H₁₅FN₂ *m/z* (EI⁺) 194.8 (M+H)⁺。

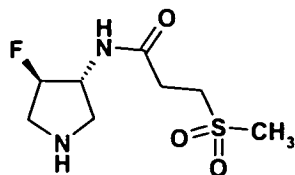
製備步驟5A：*N*-((3*R*,4*R*)-1-苯甲基-4-氟吡咯啉-3-基)-3-(甲磺醯基)丙醯胺



在20℃攪拌1,1'-羰基二咪唑(73.0 g, 441 mmol, 1.1 eq)於乙腈(3.3 L)中之懸浮液直至獲得澄清溶液。接著添加3-(甲磺醯基)丙酸

(67.0 g, 440 mmol, 1.1 eq)且混合物在25°C攪拌3小時。添加(3*R*,4*R*)-1-苯甲基-4-氟吡咯啉-3-胺雙甲磺酸鹽(220 g, 400 mmol, 1.0 eq)且在25°C攪拌混合物16小時，產生精細白色漿料。濾出固體且副產物濾餅用乙腈(600 mL)洗滌。接著將乙腈溶液濃縮至較低攪拌體積，接著溶解於EtOAc(2.0 L)中且用1 N碳酸氫鈉水溶液(1.3 L)洗滌。用EtOAc(500 mL)反萃取水層且用水(1.0 L)洗滌合併之EtOAc層。蒸餾所得EtOAc溶液以移除約2.0 L餾出物，接著在大氣條件下用2-丙醇置換，直至內部溫度上升至78°C，同時維持2 L之總體積。接著將批料冷卻至20°C且在20°C粒化12小時，引起產物結晶。藉由過濾分離所要產物且用2-丙醇(600 mL)洗滌濾餅，接著在烘箱中、在40°C、在減壓下乾燥12小時。分離出的標題化合物(108 g, 308 mmol)產率為77%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.36 (br.d., *J*=7.0 Hz, 1 H) 7.37 - 7.29 (m, 4 H) 7.29 - 7.23 (m, 1 H) 4.90 (ddt, *J*=53.4, 5.3, 2 X 1.7 Hz, 1 H) 4.25 (dddd, *J*=26.4, 13.9, 7.0, 1.4 Hz, 1 H) 3.61 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 3.57 (d, *J*=13.2 Hz, 1 H) 3.36 - 3.28 (m, 2 H) 3.03 (dd, *J*=9.3, 7.5 Hz, 1 H) 2.97 (s, 3 H) 2.80 (dd, *J*=24.0, 11.6 Hz, 1 H) 2.66 (ddd, *J*=30.6, 11.6, 5.3 Hz, 1 H) 2.57 (td, 2 X 7.7, 1.4 Hz, 2 H) 2.18 (dd, *J*=9.4, 6.7 Hz, 1 H)。C₁₅H₂₁FN₂O₃S *m/z* (EI+) 329.7 (M+H)⁺。

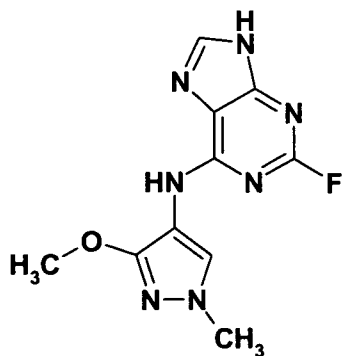
製備步驟6A：*N*-((3*R*,4*R*)-4-氟吡咯啉-3-基)-3-(甲磺醯基)丙醯胺



向帕爾反應器(Parr reactor)中添加*N*-((3*R*,4*R*)-1-苯甲基-4-氟吡咯啉-3-基)-3-(甲磺醯基)丙醯胺(86.5 g, 263 mmol, 1.0 eq)、氫氧化鈣(20%/碳, 2.59 g, 3.69 mmol, 3 wt/wt%)及MeOH (430 mL)。反應器用氮氣(50 psi)淨化3次，接著用氫氣(20 psi)淨化3次。反應器在50°C

加熱，接著加壓至50 psi，同時以1200 rpm攪拌。將物質氫化7小時，接著冷卻至20℃且用氮氣淨化。過濾混合物以移除催化劑且用MeOH (173 mL)洗滌濾餅。將合併之濾液及洗滌液濃縮至約200 mL，隨後添加MTBE (200 mL)，接著濃縮至較低攪拌體積。添加額外MTBE (200 mL)且所得漿料在20℃粒化16小時。藉由過濾分離所要產物，用MTBE (300 mL)洗滌，接著在烘箱中、在40℃乾燥12小時。分離出呈白色結晶固體狀之標題化合物，90%產率(53.3 g, 224 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.15 (br. d., J=6.8 Hz, 1 H) 4.96 - 4.78 (m, 1 H) 4.14 - 4.01 (m, 1 H) 3.32 (dd, J=8.0, 7.3 Hz, 2 H) 3.13 (dd, J=11.8, 6.8 Hz, 1 H) 3.01 - 2.93 (m, 1 H) 2.98 (s, 3 H) 2.88 (d, J=3.0 Hz, 1 H) 2.60 (br. s., 1 H) 2.57- 2.52 (m, 3 H)。C₈H₁₅FN₂O₃S *m/z* (EI+) 239.1 (M+H)⁺。

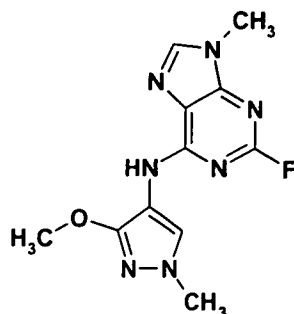
步驟1：製備2-氟-N-(3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-6-胺



6-氯-2-氟-9*H*-嘌呤(88%濃度，5.90 kg，30.20 mol，1.00 eq)、3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-胺鹽酸鹽(98%濃度，5.55 kg，33.22 mol，1.10 eq)及碳酸氫鈉(10.1 kg，120.81 mol，4.00 eq)於EtOAc (106 L)中之懸浮液在50℃攪拌12小時。接著將反應混合物冷卻至20℃，粒化1小時，過濾且用EtOAc (18 L)洗滌固體且在過濾器上乾燥。將粗產物裝回至反應器中且懸浮於水(106 L)中且在35℃攪拌2小時。所得漿料冷卻至20℃且藉由過濾分離所要產物且濾餅用水(30 L)洗滌，接著用EtOAc (30 L)洗滌且在50℃乾燥16小時，得到呈淡黃色固體狀之標題

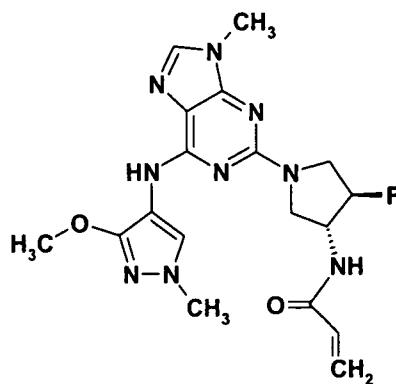
化合物(6.26 kg, 23.8 mol, 79%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.03 (br. s., 1 H) 9.21 (br. s., 1 H) 8.18 (br. s., 1 H) 7.74 (br. s., 1 H) 3.81 (br. s., 3 H) 3.71 (s, 3 H)。C₁₀H₁₁FN₇O *m/z* (APCI+) 64.2 (M+H)⁺。

步驟2：製備2-氟-N-(3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-6-胺



向安裝有苛性鹼洗滌器之100 L反應器中添加2-甲基四氫呋喃(44.0 L)、2-氟-N-(3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-6-胺(2.20 kg, 8.36 mol, 1.00 eq)及磷酸三鉀(7.10 kg, 33.43 mol mmol, 4.00 eq)。在5℃攪拌所得混合物且添加硫酸二甲酯(1.42 kg, 11.28 mol, 1.35 eq)且所得混合物在5℃攪拌1小時。反應物歷經2小時自5℃溫熱至15℃，接著在15℃保持20小時。將反應混合物冷卻至5℃且用水(44.0 L)淬滅，同時維持內部溫度低於10℃。混合物接著在50℃加熱2小時，接著冷卻至10℃且粒化2小時。產物藉由過濾分離且用水(11.0 L)洗滌，接著用2-甲基四氫呋喃(11.0 L)洗滌。濾餅在40℃真空乾燥8小時，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1.99 kg, 7.18 mol, 86%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.23 (br. s., 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 7.67 (s, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.69 (br. s., 3 H)。C₁₁H₁₃FN₇O *m/z* (APCI+) 278.2 (M+H)⁺。

步驟3：製備*N*-((3*R*,4*R*)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)胺基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啶-3-基)丙烯醯胺

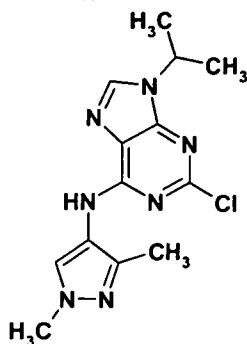


向加熱至40℃的200 L赫史特合金(Hastelloy)反應器中添加環丁砒(22.4 L)及*N*-((3*R*,4*R*)-4-氟吡咯啉-3-基)-3-(甲磺醯基)丙醯胺(4.03 kg, 16.9 mol, 1.05 eq)且攪拌所得混合物直至所有固體溶解。向此溶液中添加2-氟-*N*-(3-甲氧基-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-6-胺(4.47 kg, 16.1 mol, 1.00 eq)及*N,N*-二異丙基乙胺(8.50 L, 48.7 mol, 3.0 eq)且混合物在115℃加熱16小時。將反應混合物冷卻至30℃, 且添加氫氧化鉀(2.26 kg, 40.3 mol, 2.5 eq)在水(44.7 L)中之溶液。攪拌4小時之後, 將反應混合物冷卻至20℃, 添加水(44.7 L)且所得混合物粒化12小時。粗產物於吸濾器(Nutsche filter)上分離且用水(27 L)洗滌, 接著在氮氣下、在過濾器上乾燥。清潔反應器, 接著裝入水(35.8 L)及丙酮(53.6 L)。將粗產物濾餅裝回至反應器中且加熱至60℃直至所有固體溶解。接著將批料冷卻至40℃, 接著經由管線內10 μm過濾器轉移至無污斑的100 L反應器中。用丙酮(5 L)沖洗200 L反應器、管線及過濾器且傳送至100 L反應器中。利用設定在70℃的夾套溫度、在部分真空下濃縮批料, 直至丙酮含量減少至5 wt%, 如藉由氣相層析法對頂部空間所測定。接著將批料冷卻至20℃且粒化4小時。過濾產物, 用水(18 L)洗滌且在真空烘箱中、在55℃乾燥8小時。分離出呈白色結晶固體狀之標題化合物(3.942 kg, 9.49 mol, 59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.44 (d, *J*=6.5 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 6.23 (dd, *J*=10.0, 17.0 Hz, 1 H) 6.14 (dd,

$J=2.8, 17.0$ Hz, 1 H) 5.62 (dd, $J=2.8, 10.0$ Hz, 1 H) 5.12 (d, $J=51.0$ Hz, 1 H) 4.46 (td, $J=6.0, 11.9$ Hz, 1 H) 3.88-3.6 (m, 4 H) 3.82 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.62 (s, 3 H)。 $C_{18}H_{23}FN_9O_2$ m/z (APCI+) 416.3 (M+H)⁺。

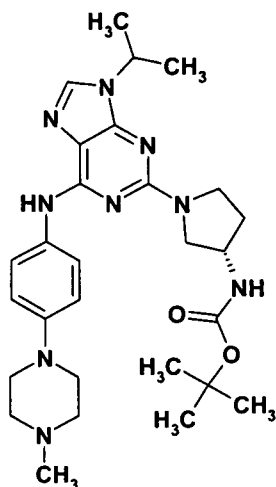
上述通用流程中之替代條件：

流程A：使用鹽酸鹽進行酸介導之 S_NAr 。製備2-氯-*N*-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-9-異丙基-9*H*-嘌呤-6-胺



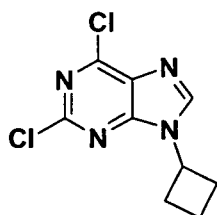
在20 mL微波容器中，向如實例1之步驟1中所製備之2,6-二氯-9-異丙基-9*H*-嘌呤(421 mg, 1.82 mmol)於iPrOH (9 mL)中之溶液中添加1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-胺鹽酸鹽(300 mg, 2.19 mmol)且混合物在微波中在130°C加熱1.5小時。收集反應瓶中所形成的白色沈澱物，得到標題化合物(424 mg, 72%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.87 (br. s., 1 H) 8.65 (br. s., 1 H) 7.82 (s, 1 H) 4.62 - 4.85 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 1.53 (d, $J=6.72$ Hz, 6 H)。 $C_{13}H_{16}ClN_7$ m/z (APCI+) 306.2 (M+H)⁺。

流程A：鹼介導之 S_NAr 。製備(*S*)-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9*H*-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯

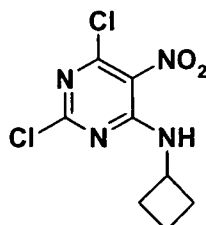


將在密封管中之實例1步驟2所製備的2-氯-9-異丙基-*N*-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-9*H*-嘌呤-6-胺(200 mg, 0.52 mmol)與(*S*)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯(290 g, 1.56 mmol)於nBuOH (10 mL)中之混合物，在120°C攪拌48小時。TLC (CH₂Cl₂/MeOH=10/1)顯示剩餘一些起始物質。真空濃縮反應混合物，得到粗產物，藉由急驟層析法(CH₂Cl₂/MeOH=50/1至10/1)純化，得到呈棕色膠狀之標題化合物(250 mg, 90%產率)。

製備1：製備2,6-二氯-9-環丁基-9*H*-嘌呤



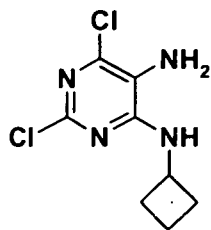
步驟1：製備2,6-二氯-*N*-環丁基-5-硝基嘧啶-4-胺



在-78°C，經由加料漏斗將含有環丁胺(0.485 mL, 5.68 mmol)之iPrOH (20 mL)逐滴添加至2,4,6-三氯-5-硝基嘧啶(1.29 g, 5.65 mmol)於iPrOH (40 mL)中之溶液中。添加完成之後，歷經30分鐘將混合物升溫至室溫，接著添加DIEA (0.940 mL, 5.66 mmol)且在室溫下攪拌

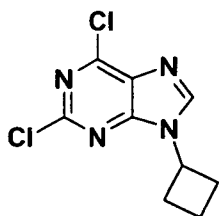
混合物10分鐘。在減壓下移除溶劑且乾燥，得到呈淺黃色油狀之標題化合物，其不經純化即使用。

步驟2：製備之2,6-二氯-*N*⁴-環丁基嘧啶-4,5-二胺

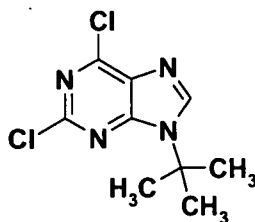


將Fe粉末(631 mg, 11.3 mmol)添加至2,6-二氯-*N*-環丁基-5-硝基嘧啶-4-胺(粗物質, 5.65 mmol)於HOAc (5 mL)中之溶液中且混合物在室溫下攪拌30分鐘。經由Celite[®]過濾混合物且減壓移除揮發物。所得殘餘物用EtOAc (80 mL)稀釋且用水(80 mL)、飽和NaHCO₃ (80 mL)及鹽水(80 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且濃縮，得到呈棕色油狀之標題化合物，其不經純化即使用。C₈H₁₀Cl₂N₄ m/z (APCI+) 233.15/235.10 (M+H)⁺。

步驟3：製備2,6-二氯-9-環丁基-9*H*-嘌呤

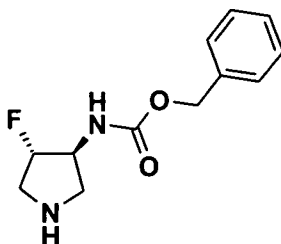


含有2,6-二氯-*N*⁴-環丁基嘧啶-4,5-二胺(粗物質, 5.65 mmol)之乙酸二乙氧基甲基酯(8 mL)在80℃攪拌且加熱16小時。將混合物冷卻至室溫，用EtOAc (80 mL)稀釋且用水(80 mL)、NaHCO₃ (80 mL)及鹽水(80 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮。粗產物用20-50% EtOAc/庚烷溶離、經由急驟層析法純化，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(727 mg, 53%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.95 (1 H, s) 5.07 (1 H, quin, *J*=8.56 Hz) 2.59 - 2.77 (2 H, m) 2.42 - 2.50 (2 H, m) 1.71 - 1.96 (2 H, m); C₉H₈Cl₂N₄ m/z (APCI+) 243.10 (M+H)⁺。

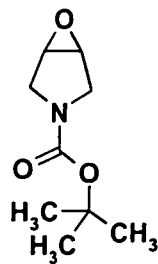
製備2：製備9-(第三丁基)-2,6-二氯-9*H*-嘌呤

向2,6-二氯-9*H*-嘌呤(8.00 g, 40 mmol, 1.00 eq)及Na₂SO₄ (96.2 g, 677 mmol, 16.0 eq)於第三丁醇(380 mL)中之懸浮液中添加濃H₂SO₄ (11.3 mL, 211 mmol, 5 eq)。在回流冷凝器下、在劇烈攪拌下、在120℃加熱反應混合物[注意：氣體放出]。在隨後10小時期間，向反應混合物中添加若干份之額外H₂SO₄ (26 mL)、Na₂SO₄ (75 g) 及第三丁醇(350 mL)。再加熱6小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度，用逐份添加的NaHCO₃淬滅[注意：氣體放出]，且用水(300 mL)及EtOAc (300 mL)稀釋。分離各層且用EtOAc (2×300 mL)進一步萃取水層。合併之有機相用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且減壓濃縮。粗反應混合物用0-50%EtOAc/庚烷之梯度分離、經由急驟層析法加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(4.09 g, 40%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (s, 1H) 1.73 (s, 9H)。C₉H₁₀Cl₂N₄ *m/z* (APCI+) 245.1/247.1 (M+H)⁺。

製備3：製備[(3,4-反)-4-氟吡咯啉-3-基]胺基甲酸苯甲酯

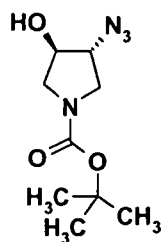


步驟1：製備6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯



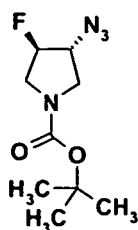
在5℃，向2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸第三丁酯(130 g，0.77 mol)於CH₂Cl₂ (0.8 L)中之攪拌溶液中逐份添加mCPBA (233 g，1.15 mol)。添加之後，將所得混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。濾出所得固體且濾液用Na₂SO₃飽和水溶液洗滌至pH=7-8，接著用NaHCO₃飽和水溶液(3×200 mL)及鹽水(0.2 L)洗滌。濃縮有機層且在減壓下蒸餾殘餘物，得到呈淡黃色液體狀之標題化合物(110 g，77%產率)。原樣用於下一步驟中。

步驟2：製備(反)-3-疊氮基-4-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



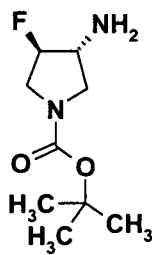
向6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯(110 g，0.595 mol)於MeOH/水(1200 mL/200 mL)中之攪拌溶液中添加NaN₃(77.6 g，1.19 mol)及NH₄Cl (32 g，0.598 mol)。所得混合物在60℃攪拌隔夜。添加NaOH (0.5 N，200 mL)且濃縮混合物以移除MeOH。殘餘物用CH₂Cl₂ (3×400 mL)萃取且合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，接著濃縮，得到呈黃色液體狀之標題化合物(定量產量)。原樣用於下一步驟中。

步驟3：製備(反)-3-疊氮基-4-氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



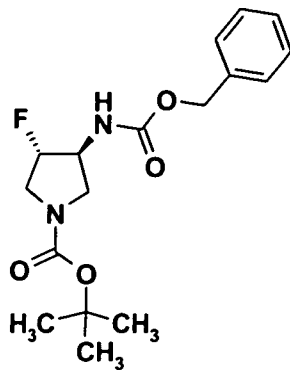
在 -78°C ，向(反)-3-疊氮基-4-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(120 g, 0.44 mol, 5/6純度，含有DCM)於DCM (1.2 L)中之溶液中逐滴添加含有DAST (141 g, 0.88 mol)之DCM (200 mL)。添加之後，混合物在 -78°C 攪拌1小時，接著升溫至室溫且攪拌隔夜。將反應混合物緩慢傾入飽和 Na_2CO_3 (2 L)中，接著用水(1 L)、飽和 NaCl 洗滌DCM相且經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮且經由急驟層析法(石油醚/ EtOAc 20/1至10/1)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(48 g, 48%產率)。

步驟4：製備(3,4-反)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



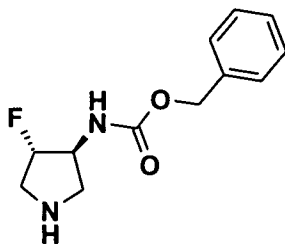
在 $0-5^{\circ}\text{C}$ ，向(反)-3-疊氮基-4-氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(45 g, 0.196 mol)於THF (0.5 L)中之攪拌溶液中添加 PPh_3 (67.5 g, 0.25 mol)。將所得混合物升溫至室溫且攪拌2小時。添加50 mL水且所得混合物加熱至回流隔夜。接著冷卻反應混合物且濃縮，以移除揮發物。殘餘物用 EtOAc (0.2 L)稀釋，且用飽和檸檬酸(200 mL)洗滌。水層用 EtOAc (2×50 mL)洗滌，接著用 K_2CO_3 飽和水溶液調節pH至7-8，且用 EtOAc (5×100 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮，接著真空乾燥，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(22.28 g, 56%產率)，靜置固化。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.65-4.45 (d, 1H), 3.65-3.49 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 3H), 3.21-3.12 (d, 1H), 1.73 (brs, 2H), 1.39 (s, 9H)。 $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$ m/z (APCI+) 149.07 ($\text{M}+\text{H}-56$) $^+$ 。

步驟5：製備(3,4-反)-3-[(苯甲氧基)羰基]胺基-4-氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



(3,4-反)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(408 mg, 2 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液於冰/水浴中冷卻。添加DIPEA (0.38 mL, 2.2 mmol)及CBZ-Cl (0.3 mL, 2 mmol)且將所得溶液加蓋，於冷浴中攪拌且歷經2小時逐漸升溫至室溫。反應物用DCM (30 mL)稀釋且添加NaHCO₃飽和水溶液(20 mL)。分離有機層，用NaHCO₃飽和水溶液(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到無色殘餘物，經由急驟層析法(100%庚烷至50%乙酸乙酯-50%庚烷之梯度)純化，得到呈無色油狀之標題產物(635 mg, 94%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.27 - 7.47 (m, 5 H) 5.12 (br. s., 2 H) 4.28 (br. s., 1 H) 3.31 - 3.79 (m, 3 H) 1.47 (s, 9 H)。C₁₇H₂₃FN₂O₄ *m/z* (APCI+) 239.2 (M+H)⁺ (失去Boc基團的母MW)。

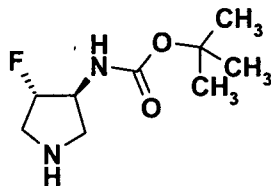
步驟6：製備[(反)-4-氟吡咯啉-3-基]胺基甲酸苯甲酯



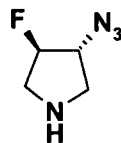
向(3,4-反)-3-{[(苯甲氧基)羰基]胺基}-4-氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(630 mg, 1.9 mmol)於DCM (19 mL)中之溶液中添加TFA (0.56 mL, 5.6 mmol, 3 mol eq)且所得反應物在環境溫度下攪拌2小時。移除揮發物，得到無色殘餘物，接著分配於DCM (80 mL)與NaHCO₃飽和水溶液(15 mL)中。分離有機層，且再用DCM (30 mL)萃取產物，

經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發，得到呈無色油狀之標題產物 (427 mg, 96% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.30 - 7.42 (m, 5 H) 4.92 - 5.19 (m, 3 H) 4.06 - 4.34 (m, 1 H) 3.46 (dd, $J=11.68, 6.54$ Hz, 1 H) 3.04 - 3.30 (m, 2 H) 2.80 (d, $J=10.88$ Hz, 1 H) 2.33 (br. s., 2 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, 氯仿- d) δ ppm -75.62 (s, 1 F)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$ m/z (APCI+) 239.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

製備4：製備((3*R*,4*R*)-4-氟吡咯啉-3-基)胺基甲酸第三丁酯

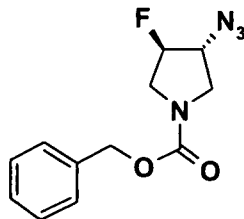


步驟1：製備(反)-3-疊氮基-4-氟吡咯啉



在 $0-5^\circ\text{C}$ ，向如製備3之步驟3中所製備之(反)-3-疊氮基-4-氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (25 g, 109 mmol) 於 EtOAc (100 mL) 中之溶液中添加 HCl/EtOAc (50 mL)。接著在室溫下攪拌混合物4小時。過濾固體且用石油醚/EtOAc (2:1, 40 mL) 洗滌，得到呈灰色固體狀之標題化合物 (18 g)，其直接用於下一步驟中。

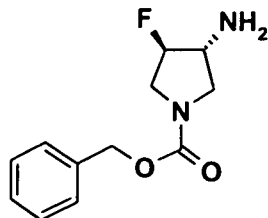
步驟2：製備(反)-3-疊氮基-4-氟吡咯啉-1-甲酸苄酯



向(反)-3-疊氮基-4-氟吡咯啉 (18 g) 於 CH_2Cl_2 (120 mL) 中之經攪拌混合物中添加 DIPEA (35 g, 0.27 mol, 2.5 eq)，接著在 $0-5^\circ\text{C}$ 逐滴添加 CBZ-Cl (22 g, 0.13 mol)。添加之後，所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物用 NH_4Cl 飽和水溶液 (150 mL)、 NaHCO_3 飽和水溶液 (3×40

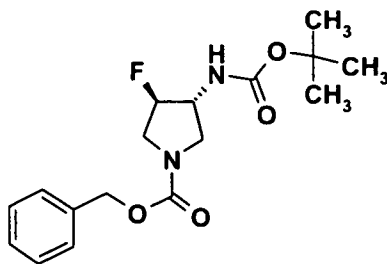
mL)及鹽水(40 mL)洗滌。濃縮有機層且藉由管柱(石油醚/EtOAc=10:1至5:1)純化，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(30 g，約100%產率，經歷兩個步驟，含有殘餘EtOAc及DCM)。

步驟3：製備(反)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-甲酸苯甲酯



在0-5℃，向(反)-3-疊氮基-4-氟吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(30 g，0.114 mol)於THF (0.3 L)中之攪拌溶液中逐份添加PPh₃(33 g，0.126 mol)。所得混合物接著升溫至室溫且攪拌2小時。接著添加30 mL水且所得混合物加熱至回流隔夜。濃縮反應混合物且殘餘物用EtOAc (0.2 L)稀釋且用飽和檸檬酸(4×100 mL)萃取。合併之含水萃取物用EtOAc (3×50 mL)洗滌，接著用K₂CO₃飽和水溶液調節pH至8且用DCM (4×100 mL)萃取。合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，濃縮，接著真空乾燥，得到呈淡黃色油狀之標題化合物，靜置固化，得到灰白色固體(16 g，59%產率)。

步驟4：製備(3*R*,4*R*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-氟吡咯啉-1-甲酸苯甲酯



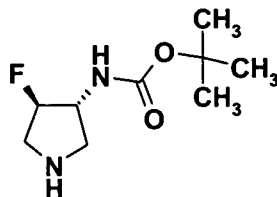
在0-5℃，向(反)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(16 g，0.067 mol)於DCM (0.15 L)中之溶液中添加DIPEA(16 g，0.124 mol)及Boc₂O (18 g，0.083 mol)且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物接著用飽和NH₄Cl (3×50 mL)、飽和NaCl洗滌，經Na₂SO₄乾燥，濃縮且經由矽

膠急驟層析法(石油醚/EtOAc=3:1)純化，得到呈淡黃色油狀之外消旋產物(19.40 g，86%產率)(靜置固化，得到白色固體)。C₁₇H₂₃FN₂O₄ *m/z* (APCI+) 361.01 (M+23)⁺。對映異構體係使用 Chiralcel OJ-H 21.2×250 mm 5μ管柱(36℃)解析，溶離劑：14% MeOH/在100巴保持之CO₂，流速：60 mL/min，樣品：約35 mg/mL(於MeOH中)，1.0 mL/inj.；

(3*R*,4*R*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸苯甲酯；>99% ee (+)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.30 - 7.43 (m, 5 H) 5.15 (s, 2 H) 4.91 - 5.12 (m, 1 H) 4.10 - 4.72 (m, 2 H) 3.57 - 3.84 (m, 3 H) 3.38 - 3.55 (m, 1 H) 1.45 (s, 9 H)；[α]_D = +22.3° (c 0.26, MeOH)。

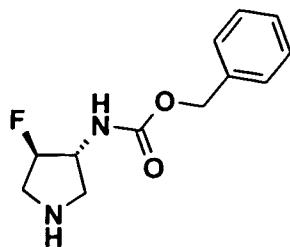
(3*S*,4*S*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸苯甲酯；~99% ee (-)；¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.30 - 7.43 (m, 5 H) 5.15 (s, 2 H) 4.92 - 5.13 (m, 1 H) 4.12 - 4.62 (m, 2 H) 3.57 - 3.86 (m, 3 H) 3.38 - 3.54 (m, 1 H) 1.45 (s, 9 H)。[α]_D = -29.4° (c 0.16, MeOH)。

步驟5：製備((3*R*,4*R*)-4-氟吡咯啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯

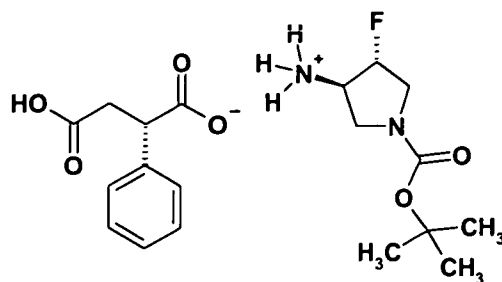


在氫氣下，向(3*R*,4*R*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-氟吡咯啶-1-甲酸苯甲酯(3.0 g，8.8 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加濕Pd/C (0.3 g，10%)。將懸浮液在真空下脫氣且用氫氣淨化3次。所得混合物在室溫下、在氫氣球下攪拌3小時。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到呈淡黃色油狀之標題化合物(1.6 g，88%產率)，靜置固化。

製備5：製備[(3*R*,4*R*)-4-氟吡咯啶-3-基]胺基甲酸苯甲酯



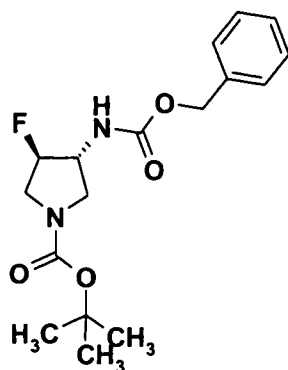
步驟1：製備(2*S*)-2-苯基丁二酸-(3*R*,4*R*)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1:1)



(3,4-反)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(反式外消旋物，500 mg，2.45 mmol)與(*S*)-(+)-苯基丁二酸(>99% (CAS4036-30-0，480 mg，2.45 mmol)於乙醇(24.5 mL，0.1 M)中之混合物在80℃(防結塊溫度)攪拌且加熱30分鐘。自熱板移除所得溶液且靜置於環境溫度下。16小時之後，藉由過濾來收集所得結晶體，用乙醇(2 mL)洗滌且乾燥，得到呈白色固體狀之標題產物(500 mg，51%產率)，其具有95% ee (Chiralpak AY-H 4.6×250 mm管柱，6% 異丙醇，140巴，4 mL/min)。依據與(*R*)-(-)-苯基丁二酸一起解析之相反對映異構體(*S,S*)之X射線結構，確定此產物為(*R,R*)對映異構體。 $[\alpha]_{D_{22}} = +96.5^\circ$ (c 0.08, EtOH)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.50 (br. s., 2 H) 7.19 - 7.36 (m, 5 H) 4.76 - 4.95 (m, 1 H) 3.86 (dd, $J=9.90, 4.89$ Hz, 1 H) 3.32 - 3.71 (m, 4 H) 3.15 (d, $J=10.88$ Hz, 1 H) 2.91 (dd, $J=16.75, 9.90$ Hz, 1 H) 2.54 (dd, $J=16.75, 4.89$ Hz, 1 H) 1.40 (s, 9 H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -178.71 -178.28 (m, 1 F)。母胺 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_6$ m/z (APCI+) 105.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟2：製備(3*R*,4*R*)-3-{[(苯甲氧基)羰基]胺基}-4-氟吡咯啉-1-甲酸第

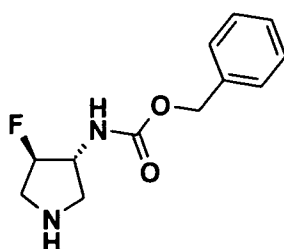
三丁酯



(2*S*)-2-苯基丁二酸-(3*R*,4*R*)-3-胺基-4-氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (1:1) (500 mg, 1.2 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液在冰/水浴中冷卻。添加DIPEA (0.69 mL, 4 mmol, 3.3 mol eq), 隨後添加CBZ-Cl (185 μ L, 1.26 mmol, 1.05 mol eq)。將所得反應溶液加蓋, 在冷浴中攪拌且升溫至室溫且攪拌2小時。反應物用DCM (30 mL)稀釋且用NaHCO₃飽和水溶液(10 mL)洗滌。分離有機層, 經Na₂SO₄乾燥且蒸發, 得到無色殘餘物, 經由急驟層析法(用100%庚烷至50%乙酸乙酯-50%庚烷之梯度溶離)純化, 得到呈無色油狀之標題化合物(388 mg, 96%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.30 - 7.42 (m, 5 H) 5.12 (br. s., 2 H) 4.74 - 5.04 (m, 1 H) 4.28 (br. s., 1 H) 3.28 - 3.80 (m, 4 H) 1.47 (s, 9 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm -180.76 - -178.52 (m, 1 F)。C₁₇H₂₃FN₂O₄ *m/z* (APCI+) 239.2 (M+H)⁺。對掌性純度如下測定(使用外消旋物質進行比較)：

Chiralcel OJ-H 4.6 x 250 mm管柱；10% MeOH, 140巴, 3 mL/min, 約76% ee；[α]_{D20} = +14.3° (c 0.4, EtOH)。

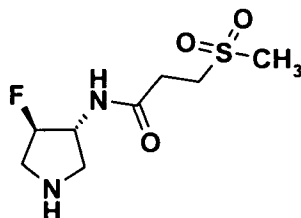
步驟3：製備[(3*R*,4*R*)-4-氟吡咯啉-3-基]胺基甲酸苯甲酯



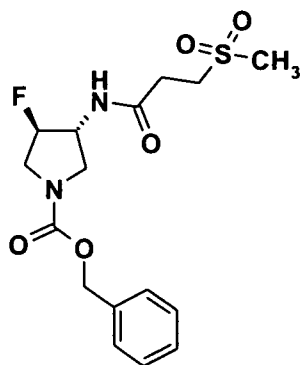
向(3*R*,4*R*)-3-{[(苯甲氧基)羰基]胺基}-4-氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(380 mg, 1.2 mmol)於DCM (20 mL)之溶液中添加TFA (0.34 mL, 3.4 mmol, 3 mol eq)。所得反應物在環境溫度下攪拌2小時。再添加TFA (0.34 mL, 3.4mmol, 3 mol eq)且在環境溫度下再繼續攪拌2小時。移除揮發物，得到無色殘餘物。添加DCM (30 mL)及K₂CO₃水溶液(1 M, 5 mL)。分離有機層，再用DCM (30 mL)萃取，經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到呈無色膠狀之標題化合物(246 mg, 92%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.29 - 7.43 (m, 5 H) 4.80 - 5.21 (m, 4 H) 4.07 - 4.28 (m, 1 H) 3.46 (br. s., 1 H) 2.96 - 3.30 (m, 2 H) 2.74 (br. s., 1 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm -72.38 (s, 1 F)。C12H15FN2O2 *m/z* (APCI+) 239.2 (M+H)⁺。對掌性純度如下測定(使用外消旋樣品進行比較)：

Chiralpak AD-H 4.6 x 100 mm管柱；40% MeOH/DEA，120巴，4 mL/min，約75% ee [α]_{D22} = - 3.3° (C 0.24, MeOH)。

製備6：製備*N*-((3*R*,4*R*)-4-氟吡咯啉-3-基)-3-(甲磺醯基)丙醯胺



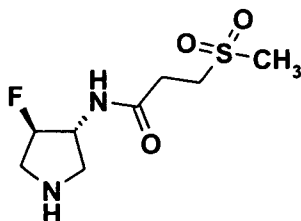
步驟1：製備(3*R*,4*R*)-3-氟-4-(3-(甲磺醯基)丙醯胺基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯



向如製備4之步驟4中所製備之(3*R*,4*R*)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-氟吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(2.00 g, 5.91 mmol, 1.00 eq)於二氯甲烷(30 mL)之溶液中添加三氟乙酸(1.4 mL, 18.3 mmol, 3.10 eq)。2.5小時之後，添加另一份三氟乙酸(3.0 mL, 39.2 mmol, 6.63 eq)。再過3小時之後，將反應混合物真空(1 mm Hg)濃縮為糊漿且此粗三氟乙酸鹽不進一步純化即繼續使用。

將如上獲得之物質溶解於二氯甲烷(20 mL)中且用4-甲基嗎啉(3.0 mL, 27.2 mmol, 4.61 eq)、3-(甲磺醯基)丙酸(1.20 g, 7.89 mmol, 1.34 eq)及*N*-(3-二甲胺基丙基)-*N'*-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(1.30 g, 6.78 mmol, 1.15 eq)處理。在環境溫度下攪拌20小時之後，反應混合物用二氯甲烷(50 mL)及NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)稀釋。分離各層且用二氯甲烷(3×30 mL)萃取水層。將合併之有機層合併，乾燥(Na₂SO₄)且在減壓下濃縮。粗反應混合物用3-10% EtOH/EtOAc溶離、經由急驟層析法純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.56 g, 70.9%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.43 (d, *J*=6.2 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=4.4 Hz, 4 H) 7.37 - 7.28 (m, 1 H) 5.10 (s, 2 H) 5.08 - 4.91 (m, 1 H) 4.29 (br. s., 1 H) 3.72 - 3.50 (m, 3 H) 3.40 (dd, *J*=5.2, 11.6 Hz, 1 H) 3.36 - 3.30 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.60 - 2.53 (m, 2 H)。C₁₆H₂₂FN₂O₅S *m/z* (APCI+) 373.2 (M+H)⁺。

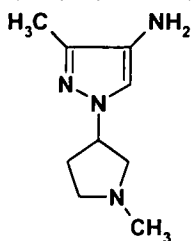
步驟2：製備*N*-((3*R*,4*R*))-4-氟吡咯啉-3-基)-3-(甲磺醯基)丙醯胺



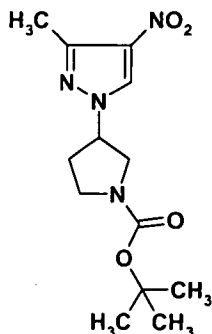
(3*R*,4*R*)-3-氟-4-(3-(甲磺醯基)丙醯胺基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯(2.80 g, 7.52 mmol, 1.00 eq)與10% Pd/C (300 mg)於乙醇(250 mL)中

之經氮氣鼓泡之懸浮液在氮氣氛圍(1 atm)下攪拌16個小時。反應混合物接著用氮氣鼓泡且經由Celite®墊過濾。Celite®再用乙醇(50 mL)洗滌。合併之濾液在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.75 g，98%產率，95%純度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (d, J=6.7 Hz, 1 H) 4.73 - 5.02 (m, 1 H) 3.99 - 4.20 (m, 1 H) 3.32 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 3.14 (dd, J=11.7, 6.8 Hz, 2 H) 2.94 - 3.01 (m, 4 H) 2.87 - 2.91 (m, 1 H) 2.52 - 2.59 (m, 3 H)。C₈H₁₆FN₂O₃S *m/z* (APCI+) 239.2 (M+H)⁺。

製備7：製備3-甲基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡唑-4-胺



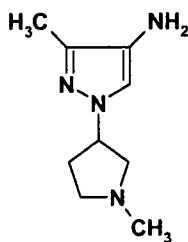
步驟1：製備3-(3-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



以逐滴方式，歷經30分鐘向3-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑(3.0 g，23.6 mmol，1.00 eq)、3-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(4.42 g，23.6 mmol，1.00 eq)及三苯膦(6.19 g，23.6 mmol，1.00 eq)於THF (60 mL)中之溶液中添加偶氮二甲酸二乙酯(4.34 mL，23.6 mmol，1.00 eq)於THF (10 mL)中之溶液。反應混合物在環境溫度下攪拌20小時，接著濃縮。粗反應混合物用0-35% EtOAc/庚烷溶離、經由重複矽膠急驟層析法純化，得到呈無色油狀之標題化合物(2.48 g，35%產率)，其為兩種結構異構體中之較早溶離者。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (s, 1

H) 4.80 (quin, $J=5.7$ Hz, 1 H) 3.83 (dd, $J=6.0, 12.0$ Hz, 1 H) 3.79 - 3.45 (m, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 2.38 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 1.46 (s, 9 H) 。 $C_{13}H_{21}N_4O_4$ m/z (APCI+) 197.2 (M+H)⁺ 。

步驟2：製備3-甲基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡啶-4-胺

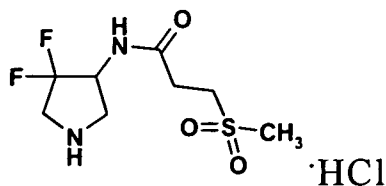


向經氬氣沖洗之圓底燒瓶中裝入3-(3-甲基-4-硝基-1*H*-吡啶-1-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(980 mg, 3.31 mmol, 1.00 eq)、10% Pd/C(400 mg)及甲醇(35 mL)。反應混合物用氬氣淨化5分鐘，接著在氬氣氛圍下劇烈攪拌12小時。反應混合物接著用氬氣淨化，經由 Celite® 過濾，濃縮且在甲苯(2×20 mL)中共沸，得到淺紅色油狀物，其不進一步純化即用於下一步驟中。

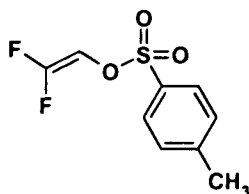
以逐滴方式，歷經5分鐘向如上獲得之胺於THF (13 mL)中之溶液中添加LAH之溶液(13.0 mL, 13.0 mmol, 4.00 eq, 1 M, 於THF中)。15分鐘之後，再添加THF (20 mL)以促進攪拌。24小時之後，將反應混合物置放於環境溫度浴中且依序用水(1 mL)、1 M NaOH水溶液(1 mL)及水(3 mL)處理。攪拌30分鐘之後，反應混合物用EtOAc (50 mL)稀釋且過濾。所得固體用另一份EtOAc (20 mL)洗滌且濃縮所合併之固體。粗反應混合物用0-5% 7 N 甲醇氨/DCM之梯度溶離、經由矽膠急驟層析法純化，得到呈無色油狀之標題化合物(113 mg, 19%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.00 (s, 1 H) 4.59 (tdd, $J=4.8, 7.3, 9.5$ Hz, 1 H) 3.55 (br. s., 2 H) 2.74 - 2.61 (m, 2 H) 2.57 (dd, $J=5.0, 9.5$ Hz, 1 H) 2.41 (dt, $J=6.2, 8.4$ Hz, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.24 - 2.17 (m, 1 H) 1.97 (s, 3 H) 1.96 - 1.85 (m, 1 H) 。 $C_9H_{17}N_4$ m/z (APCI+)

181.2 (M+H)⁺。

製備8：製備*N*-(4,4-二氟吡咯啉-3-基)-3-(甲磺酰基)丙酰胺鹽酸鹽

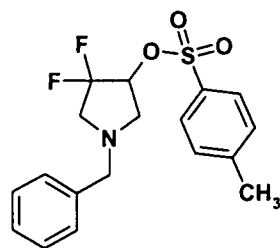


步驟1：製備4-甲基苯磺酸2,2-二氟乙基酯



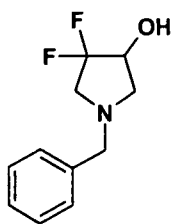
向配有攪拌棒(經烘箱乾燥)、水冷式冷凝器及內部溫度計的3頸燒瓶中添加4-甲基苯磺酸2,2,2-三氟乙酯(25.4 g, 100 mmol)，隨後添加THF (333 mL, 0.3 M)。混合物在丙酮/乾冰浴(內部溫度為-78℃)中攪拌且冷卻。在約-65℃之內部溫度下，歷經10分鐘經由注射器添加*n*BuLi (10 M於己烷中，20 mL, 200 mmol)。反應混合物變為深色且在-78℃攪拌20分鐘。經由加料漏斗逐滴添加水(50 mL)與THF(50 mL)之混合物以淬滅反應(使內部溫度維持在約-70℃)。將混合物升溫至環境溫度且添加乙酸乙酯(400 mL)。分離有機層且用乙酸乙酯(2×80 mL)萃取水層。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到深色油狀物(29.3 g)，使用100%庚烷至40%乙酸乙酯-60%庚烷之梯度、在二氧化矽(220 g管柱，60 mL/min)上加以純化，得到呈無色油狀之標題產物(22.73 g, 97%產率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.83 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.39 (d, *J*=8.19 Hz, 2 H) 6.09 (dd, *J*=14.31, 3.91 Hz, 1 H) 2.48 (s, 3 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm -92.88 - -88.40 (m, 1 F) -110.58 - -107.12 (m, 1 F)。標題產物在LCMS中未電離。

步驟2：製備4,4-二氟吡咯啉-3-基-4-甲基苯磺酸1-苯甲酯



向250 mL燒瓶中添加4-甲基苯磺酸2,2-二氟乙基酯(14.0 g, 60 mmol)及純*N*-苯甲基-1-甲氧基-*N*-[(三甲基矽烷基)甲基]甲胺(61 mL, 240 mmol, 4 mol eq)。燒瓶用氮氣沖洗，置放在氮氣氛圍下，裝備水冷式冷凝器，接著置放於預熱浴(130℃)中且攪拌5分鐘。歷經約5分鐘小心地添加TFA (0.6 mL, 6 mmol, 0.1 mol eq)。注意：在TFA添加期間產生煙霧及揮發性物質。繼續攪拌及加熱30分鐘。移除揮發物，得到殘餘物。添加TEA (0.6 mL, 約6 mmol)以確保游離鹼。粗物質在二氧化矽(220 g, 60 mL/min)上、使用100%庚烷至20%乙酸乙酯-80%庚烷之梯度純化，得到呈淡黃色油狀之標題產物(21.85 g, 100%產率, >85%純度)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.81 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.29 - 7.36 (m, 5 H) 7.23 - 7.26 (m, 2 H) 4.76 - 4.92 (m, 1 H) 3.61 (d, *J*=9.66 Hz, 2 H) 3.20 (dd, *J*=10.39, 6.72 Hz, 1 H) 2.97 - 3.12 (m, 1 H) 2.71 - 2.84 (m, 1 H) 2.66 (ddd, *J*=10.45, 6.30, 1.47 Hz, 1 H) 2.45 (s, 3 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm -100.41 - -97.15 (m, 1 F) -111.60 - -107.32 (m, 1 F)。C₁₈H₁₉F₂NO₃S *m/z* (APCI+) 368.1 (M+H)⁺。

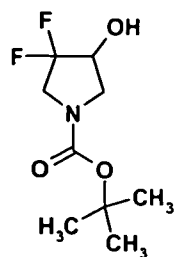
步驟3：製備1-苯甲基-4,4-二氟吡咯啉-3-醇



向裝備有攪拌棒、水冷式冷凝器及內部溫度計的250 mL 3頸燒瓶中添加4,4-二氟吡咯啉-3-基-4-甲基苯磺酸1-苯甲酯(10.6 g, 25

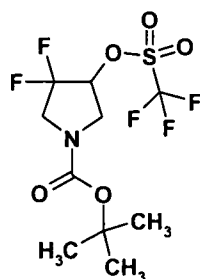
mmol，純度校正之後)及甲醇(80 mL)。在氮氣氛圍下攪拌混合物，且在冰/水浴(內部溫度在約10℃)中冷卻。以小份添加鎂屑(3 g，123 mmol，5 mol eq)。添加Mg之後，自浴中移除燒瓶以使內部溫度溫熱至20℃。反應混合物之LCMS顯示主要起始物質仍有剩餘。攪拌反應物且1小時之後，內部溫度為30℃(內部溫度短時間達到40℃，接著反應物開始冷卻)。4小時之後，內部溫度降至約23℃且LCMS顯示反應完成，有少量固體Mg剩餘。反應物在水浴中冷卻且緩慢添加水(5 ml)。內部溫度歷時幾分鐘上升至約30℃。混合物固化。緩慢添加HCl水溶液(6 N，總共30 mL)。固體變得可溶(pH為約6)。移除揮發物以最小化體積且添加KOH水溶液以調節至pH 8且混合物用DCM (3×200 mL)萃取。有機層混濁且蒸發而得到殘餘物。添加乙酸乙酯(300 mL)且得到精細懸浮液，在室溫下攪拌隔夜。藉由過濾移除不溶性物質且蒸發濾液，得到棕色油狀物(7.9 g)。在50%庚烷-50%乙酸乙酯中，TLC顯示R_f 0.6(主要)。粗物質在二氧化矽(120 g)上、使用100%庚烷至30%乙酸乙酯-70%庚烷之梯度純化，得到呈淺黃色油狀之標題產物(4.64 g，89%產率，約90%純度)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.27 - 7.39 (m, 5 H) 4.17 - 4.29 (m, 1 H) 3.56 - 3.75 (m, 2 H) 3.08 (ddd, J=10.15, 5.93, 0.79 Hz, 1 H) 2.86 - 3.02 (m, 2 H) 2.62 (ddd, J=10.15, 4.89, 2.45 Hz, 1 H) 2.31 (br. s., 1 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ ppm -102.24 - -98.98 (m, 1 F) -115.46 - -111.80 (m, 1 F)。C₁₁H₁₃F₂NO m/z (APCI+) 214.3 (M+H)+。

步驟4：製備3,3-二氟-4-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



向500 mL燒瓶中添加1-苯甲基-4,4-二氟吡咯啉-3-醇(4.6 g, 21.6 mmol)、乙醇(200 mL)及Boc酸酐(5.65 g, 26 mmol, 1.2 mol eq)。所得溶液用氮氣脫氣5分鐘。添加20% Pd(OH)₂/碳(500 mg)且所得混合物在氮氣氛圍(使用2個氣球)下、在環境溫度下攪拌20個小時。反應物用氮氣脫氣。藉由過濾移除催化劑。蒸發濾液，得到無色油狀物，在二氧化矽(40 g)上、使用100%庚烷至30%乙酸乙酯-70%庚烷之梯度純化，得到呈無色油狀之標題產物(3.97 g, 82%產率, >95%純度)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 4.20 - 4.32 (m, 1 H) 3.63 - 3.82 (m, 3 H) 3.39 - 3.58 (m, 1 H) 2.52 (d, J=3.67 Hz, 1 H) 1.47 (s, 9 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ ppm -110.98 - -107.93 (m, 1 F) -125.43 - -121.77 (m, 1 F)。C₉H₁₅F₂NO₃ m/z (APCI+) 124.3 (M+H)+。

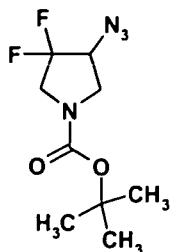
步驟5：製備3,3-二氟-4-{[(三氟甲基)磺基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



3,3-二氟-4-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.4 g, 15.2 mmol)於DCM (152 mL)中之溶液在氮氣氛圍下冷卻至-10°C(浴溫，甲醇/冰)且添加吡啶(6.2 mL, 76 mmol, 5 mol eq)。經由加料漏斗、歷時30分鐘添加三氟甲磺酸酐(1 M於DCM中, 38 mL, 38 mmol, 2.5 mol eq)。溶液自無色變為淡棕色/黃色，且在冷浴中再攪拌30分鐘。反應物用含水檸檬酸緩衝液(0.5 M, 使用約30 mL)淬滅，得到pH 4.5。分離有機層，再用DCM (50 mL)萃取且合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到呈紅色油狀之標題產物(5.56 g, 96%產率, 約95%純度)。¹H NMR指示存在吡啶(0.3 mol eq))。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.18

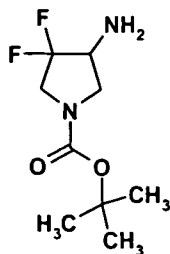
(d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 3.65 - 4.01 (m, 4 H) 1.49 (s, 9 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, 氯仿- d) δ ppm -75.59 - -72.94 (m, 2 F) -78.39 (s, 1 F) -109.56 - -105.09 (m, 1 F) -122.17 - -117.49 (m, 1 F)。標題產物在LCMS條件下不夠穩定。

步驟6：製備4-疊氮基-3,3-二氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



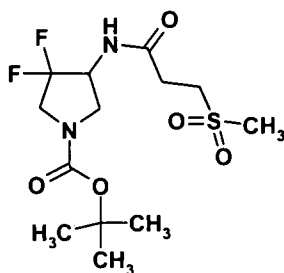
將3,3-二氟-4-{[(三氟甲基)磺醯基]氧基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (5.56 g, 15.2 mmol)溶解於DMF (20 mL)中且在冰浴中、在氮氣氛圍下冷卻。經由加料漏斗，歷經15分鐘緩慢添加含有疊氮化四丁銨 (TBA- N_3 , 4.8 g, 17 mmol, 1.1 mol eq)之DMF(15 mL)。反應混合物於冷浴中攪拌且逐漸溫熱至環境溫度。16小時之後，反應物用MTBE (300 mL)稀釋，用 NaHCO_3 飽和水溶液(2×30 mL)及鹽水(2×30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發，得到殘餘物。此粗物質在二氧化矽(40 g)上、使用100%庚烷至20%乙酸乙酯-80%庚烷之梯度加以純化，得到呈無色油狀之標題產物(3.02 g, 80%產率, >95%純度)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 4.06 (dtd, $J=8.86, 5.41, 5.41, 3.91$ Hz, 1 H) 3.65 - 3.83 (m, 3 H) 3.36 - 3.57 (m, 1 H) 1.47 (s, 9 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, 氯仿- d) δ ppm -106.10 - -102.44 (m, 1 F) -120.14 - -116.68 (m, 1 F)。 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ m/z (ESI+) 149(小)/123 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟7：製備4-胺基-3,3-二氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



4-疊氮基-3,3-二氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(3.01 g, 12.1 mmol)於乙醇(300 mL)中之溶液用氬氣脫氣且添加20% Pd/C (300 mg)。所得混合物在氬氣氛圍(氣球)下攪拌16小時。藉由過濾移除催化劑。蒸發濾液，得到呈油狀之標題產物(2.63 g, 98%產率, >85%純度)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.73 - 3.87 (m, 2 H) 3.69 (d, J=10.64 Hz, 1 H) 3.50 - 3.62 (m, 1 H) 3.13 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 1.45 - 1.48 (m, 9 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, 氯仿-d) δ ppm -115.05 - -110.78 (m, 1 F) -120.95 - -117.90 (m, 1 F)。C₉H₁₆F₂N₂O₂ m/z (APCI+) 123 (M+H)⁺。

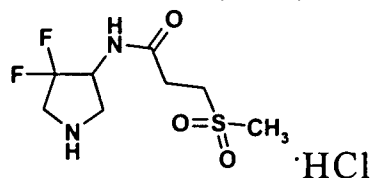
步驟8：製備3,3-二氟-4-{[3-(甲磺醯基)丙醯基]胺基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯



向反應瓶中添加4-胺基-3,3-二氟吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.36 g, 6.12 mmol)、3-(甲磺醯基)丙酸(1.02 g, 6.73 mmol, 1.1 mol eq)、DCM (31 mL, 0.4 M)、NMM (1.35 mL, 12.2 mmol, 2 mol eq)、HOBt (1.31 g, 9.2 mmol, 1.5 mol eq)及EDC-HCl (1.85 g, 9.2 mmol, 1.5 mol eq)。所得懸浮液在環境溫度下、在氬氣氛圍下攪拌2小時。反應物用DCM (80 mL)稀釋，用NaHCO₃水溶液(2×30 mL)洗滌且有機層經Na₂SO₄乾燥且蒸發，得到殘餘物，用100%庚烷至100%乙酸乙酯之梯度溶離、經由二氧化矽急驟層析法加以純化，得到呈白色泡沫固體狀之標題產物(1.65 g, 76%產率, >95%純度)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 6.45 (br. s., 1 H) 4.68 - 4.89 (m, 1 H) 3.94 (dd, J=10.70, 8.62 Hz, 1 H) 3.62 - 3.86 (m, 2 H) 3.43 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 3.18 (br. s., 1 H) 2.97 (s, 3 H) 2.84 (td, J=7.15, 1.96 Hz, 2 H) 1.47 (s, 9 H)。¹⁹F NMR

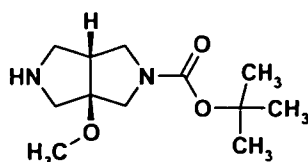
(376 MHz, 氯仿-d) δ ppm -112.79 - -110.52 (m, 1 F) -114.51 - -113.30 (m, 1 F)。C₁₃H₂₂F₂N₂O₅S m/z (APCI+) 257.1 (M+H)⁺。

步驟9：製備N-(4,4-二氟吡咯啉-3-基)-3-(甲磺醯基)丙醯胺鹽酸鹽

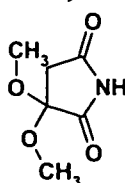


向3,3-二氟-4-{[3-(甲磺醯基)丙醯基]胺基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(1.60 g, 4.5 mmol)於乙腈(45 mL)中之溶液中添加HCl (4 M於二噁烷中, 4.5 mL, 18 mmol, 4 mol eq)。1小時之後, 所得溶液變為白色懸浮液, 且在環境溫度下攪拌3小時。移除揮發物至乾燥, 得到白色固體, 懸浮於乙醚(100 mL)中。藉由過濾來收集白色固體, 用乙醚(20 mL)洗滌且乾燥, 得到呈白色固體狀之標題產物(1.26 g, 96%產率, >95%純度, 假定為1個鹽酸鹽)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.99 (br. s., 2 H) 8.75 (br. s., 1 H) 4.71 - 4.95 (m, 1 H) 3.58 - 3.89 (m, 3 H) 3.28 - 3.43 (m, 2 H) 3.16 (t, J=10.88 Hz, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 2.67 (t, J=7.58 Hz, 2 H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -108.27 - -107.26 (m, 1 F) -109.70 - -108.82 (m, 1 F)。C₈H₁₄F₂N₂O₃S m/z (APCI+) 257.2 (M+H)⁺。

製備9：製備(+/-)-順-3a-甲氧基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁酯

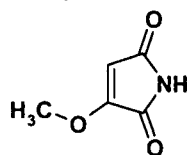


步驟1：製備3,3-二甲氧基吡咯啉-2,5-二酮



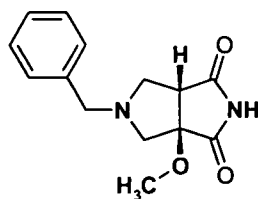
在0℃，向順丁烯二醯亞胺(10g，103mmol)於MeOH (400 mL)中之溶液中逐滴添加溴(24.8 g，154 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時，接著真空濃縮。在0℃，將鈉(9.6 g，412 mmol)添加至MeOH (400 mL)中。一旦鈉溶解，則逐滴添加含有粗物質之MeOH (200 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由緩慢添加6 M HCl來中和混合物，接著分離於水與EtOAc (100 mL)之間。用EtOAc (2×100 mL)洗滌水層，接著合併之有機萃取物用鹽水(100 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到呈黃色固體之標題化合物(12.3 g，75%產率)。

步驟2：製備3-甲氧基-1*H*-吡咯-2,5-二酮



向3,3-二甲氧基吡咯啉-2,5-二酮(12.3 g，77 mmol)於甲苯(500 mL)中之溶液中添加TsOH·水(1.46 g，7.7 mmol)。連接迪恩斯塔克捕集器(Dean Stark Trap)且使反應混合物回流隔夜。TLC (石油醚/EtOAc=1/1)顯示反應完成。濃縮混合物且藉由管柱層析法(石油醚/EtOAc=2/1至石油醚/EtOAc=1/1)純化，得到呈橙色固體狀之3-甲氧基-1*H*-吡咯-2,5-二酮(6.9 g，70%產率)。

步驟3：製備(+/-)-順-5-苯甲基-3*a*-甲氧基四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-1,3(2*H*,3*aH*)-二酮

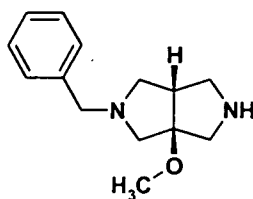


注意：製備係以5個批次並行進行。

以維持內部反應溫度<2℃的速率，向3-甲氧基-1*H*-吡咯-2,5-二酮(3 g，24 mmol)及TFA (0.34 g，3 mmol)於CH₂Cl₂ (300 mL)中之溶液中緩慢添加*N*-(甲氧基甲基)-*N*-(三甲基矽烷基甲基)苯甲胺(14.2 g，48

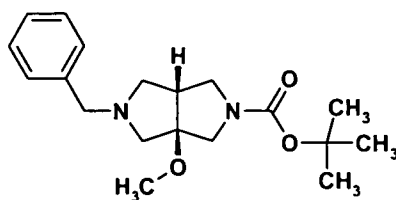
mmol)於CH₂Cl₂ (100 mL)中之溶液。所得溶液緩慢升溫至環境溫度且攪拌隔夜。TLC (石油醚/EtOAc=1/1)顯示反應完成。合併之5批反應混合物用飽和碳酸氫鈉(100 mL)稀釋，且有機相經MgSO₄乾燥，濃縮且藉由管柱層析法(石油醚/EtOAc=10/1至石油醚/EtOAc=1/1)純化，得到呈淡黃色油狀之標題產物(18 g，5批，58%產率)，藉由製備型HPLC進一步純化，得到呈油狀之純標題產物(4.5 g，14.6%產率)。

步驟4：製備(+/-)-順-2-苯甲基-3a-甲氧基八氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯



在0℃，向(+/-)-順-5-苯甲基-3a-甲氧基四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-1,3(2*H*,3a*H*)-二酮(4.5 g，17 mmol)於THF (200 mL)中之溶液中添加LAH溶液(35 mL，35 mmol，1 M於THF中)。所得混合物在45℃攪拌隔夜。TLC (石油醚/EtOAc=1/1)顯示反應完成。用水(3 mL)淬滅混合物且過濾。濃縮濾液，得到粗標題化合物(3.7 g，粗物質)，其直接用於下一步驟。

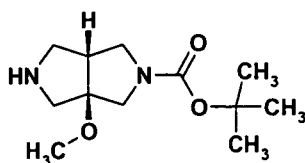
步驟5：製備(+/-)-順-5-苯甲基-3a-甲氧基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯



向(+/-)-順-2-苯甲基-3a-甲氧基八氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯(3.7 g，粗物質)於CH₃CN (150 mL)中之溶液中添加Boc₂O (7.63 g，35 mmol)、Et₃N (7.07g，70 mmol)及DMAP (0.43 g，3.5 mmol)。所得混合物在45℃攪拌三天。濃縮混合物且藉由管柱層析法(石油醚/EtOAc=20/1至石油醚/EtOAc=2/1)純化，得到呈紅色油狀之標題化合物(1.5 g，26%產率，

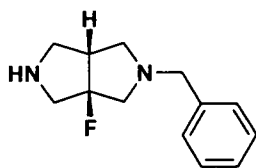
經由兩個步驟)。

步驟6：製備(+/-)-順-3a-甲氧基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁酯

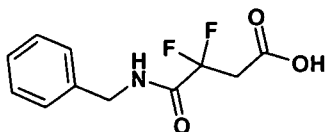


在氫氣下，向(+/-)-順-5-苯甲基-3a-甲氧基六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸第三丁酯(1.5 g, 4.5 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液中添加Pd(OH)₂/C (300 mg)。將懸浮液在真空下脫氣且用氫氣淨化3次。混合物在40-50 °C、在氫氣(45 psi)下攪拌隔夜。TLC (石油醚/EtOAc=2/1)顯示反應完成。過濾混合物，濃縮且藉由管柱層析法(CH₂Cl₂/MeOH=15/1)純化，得到呈黃色膠狀之標題化合物(454 mg, 41%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.95 (brs., 2 H), 3.51-3.78 (m, 3 H), 3.36-3.50 (m, 2 H), 3.14 -3.35 (m, 4 H), 2.83-3.08 (m, 2 H), 2.75 (brs., 1 H), 1.45 (s, 9 H)。C₁₂H₂₂N₂O₃ m/z (APCI+) [M-56+H]⁺。

製備10：製備(+/-)-順-2-苯甲基-3a-氟八氫吡咯并[3,4-c]吡咯



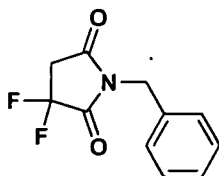
步驟1：製備4-(苯甲基胺基)-3,3-二氟-4-側氧基丁酸



在環境溫度下，向2,2-二氟丁二酸(2.15 g, 14.0 mmol)於iPrOAc (23 mL)中之溶液中一次性添加三氟乙酸酐(2.34 mL, 16.7 mmol)。反應溶液在50°C攪拌2小時。使反應溶液在冰浴中冷卻至5°C。逐滴添加苯甲胺(2.29 mL, 20.9 mmol)，同時維持反應溫度低於20°C。溶液在環境溫度下攪拌2小時。反應物用水(10 mL)淬滅，隨後用飽和Na₂CO₃

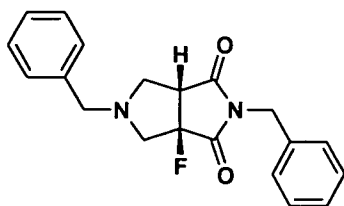
調至pH 8-9。丟棄所分離之有機相。水相用6 N HCl酸化至pH 1且用EtOAc (2×100 mL)萃取。合併之有機相用2 N HCl、鹽水(100 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。中間物不進一步純化即繼續使用(2.89 g, 56.8%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28 - 7.42 (m, 5 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 6.77 (br. s., 1 H) 4.54 (d, J=5.87 Hz, 2 H) 3.39 (t, J=14.18 Hz, 2 H)。

步驟2：製備1-苯甲基-3,3-二氟吡咯啉-2,5-二酮



在環境溫度下向粗4-(苯甲基胺基)-3,3-二氟-4-側氧基丁酸於iPrOAc (40 mL)中之溶液中添加SOCl₂ (2.04 mL, 27.9 mmol, 2 eq)。反應溶液在55°C攪拌4小時。將反應物冷卻至0-5°C。緩慢添加一半的飽和鹽水(50 mL)以淬滅過量SOCl₂。有機相用鹽水(70 mL)及2 M Na₂CO₃ (約50 mL)洗滌至pH=8-9，用EtOAc萃取兩次。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，有機相經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。粗殘餘物用CH₂Cl₂稀釋且過濾以移除沈澱物。濃縮之濾液用2-20% EtOAc/庚烷溶離、藉由管柱層析法加以純化，獲得呈透明油狀之標題化合物(1.74 g, 65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30 - 7.43 (m, 5 H) 4.76 (s, 2 H) 3.18 (t, J=12.53 Hz, 2 H)。

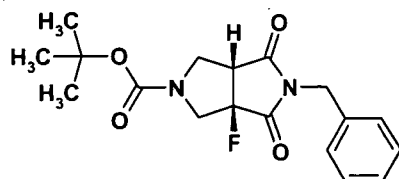
步驟3：製備(+/-)-順-2,5-二苯甲基-3a-氟四氫吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮



向1-苯甲基-3,3-二氟吡咯啉-2,5-二酮(325 mg, 1.44 mmol)於乙腈

(3.6 mL)中之溶液中添加LiF (56 mg, 1.50 eq)及攪拌棒。反應混合物在室溫下用音波處理2.5小時。添加*N*-(甲氧基甲基)-*N*-(三甲基矽烷基)苯甲胺(0.4 mL, 1.59 mmol, 1.10 eq)及LiF (37 mg, 1.44 mmol, 1 eq)且繼續用音波處理0.5小時。濃縮反應混合物且藉由過濾移除鹽。藉由管柱層析法、用2至20% EtOAc/庚烷溶離來純化粗殘餘物，且用2至10%EtOAc/庚烷進一步純化。所需溶離份的紫外輻射活性微弱，但用KMNO₄染料目測。分離出呈黃色油狀之標題化合物(196 mg, 40%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.10 - 7.43 (m, 10 H) 4.57 - 4.75 (m, 2 H) 3.63 (s, 2 H) 3.56 - 3.65 (m, 1 H) 3.33 - 3.41 (m, 1 H) 3.13 (d, *J*=9.29 Hz, 1 H) 2.74 (dd, *J*=9.35, 7.03 Hz, 1 H) 2.57 - 2.70 (m, 1 H)。C₂₀H₂₀FN₂O₂ *m/z* (APCI+) 339.20 (M+H)⁺。

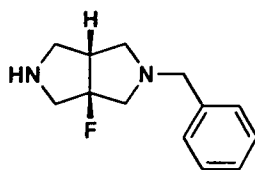
步驟4：製備(+/-)-順-5-苯甲基-3a-氟-4,6-二側氧基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯



向(+/-)-順-2,5-二苯甲基-3a-氟四氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-1,3(2*H*,3*aH*)-二酮(195 mg, 0.576 mmol)於EtOH(3 mL)中之氫氣淨化溶液中添加20% Pd(OH)₂/C (60 mg)。將反應物抽成真空且用氫氣回填3次，接著添加Boc₂O (151 mg, 0.691 mmol, 1.2 eq)。將反應物抽成真空且用氫氣再次回填，接著在氫氣氛圍(氣球)下運作。1.5小時之後，再添加20% Pd(OH)₂/C (40 mg)且攪拌18小時。過濾反應混合物且用MeOH洗滌。濃縮濾液且置於管柱上，用2%至25% EtOAc/庚烷溶離，獲得標題化合物(160 mg, 80%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.25 - 7.39 (m, 3 H) 7.21 (d, *J*=7.34 Hz, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 3.89 - 4.08 (m, 2 H) 3.60 - 3.83 (m, 3 H) 1.37 (s, 9 H)。

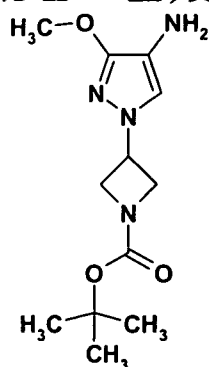
$C_{18}H_{21}FN_2O_4-C_2H_9O_5$ m/z (APCI+) 249.20 (M+H-Boc)⁺。

步驟5：製備(+/-)-順-2-苯甲基-3a-氟八氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯

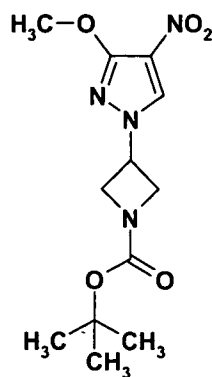


將(+/-)-順-5-苯甲基-3a-氟-4,6-二側氧基六氫吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯(160 mg, 0.459 mmol)溶解於THF (4.5 mL)中，且在環境溫度下添加BH₃·Me₂S (0.174 mL, 1.84 mmol, 4.00 eq)。反應混合物在55°C攪拌1.5小時。在反應期間形成輕質漿料。接著將反應物冷卻至0°C且逐滴用無水MeOH (2 mL)、隨後用濃HCl淬滅，直至pH=4。反應溶液在0-10°C攪拌1小時。歷時1.5小時將溫度升高至55°C，接著冷卻至室溫且攪拌20小時。反應混合物在減壓下濃縮，用MeOH稀釋，藉由使用MeOH、接著使用7 N NH₃/MeOH通過SCX管柱來中和，且獲得游離胺。標題產物不進一步純化即繼續使用(100 mg, 粗物質)。C₁₃H₁₇FN₂ m/z (APCI+) 221.25 (M+H)⁺。

製備3-(4-胺基-3-甲氧基-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

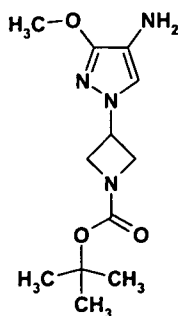


步驟1：製備3-(3-甲氧基-4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



以逐滴方式，歷經3分鐘向3-甲氧基-4-硝基-1*H*-吡唑(1.00 g，6.99 mmol，1.00 eq)、3-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯(2.12g，12.2mmol，1.75 eq)及聚苯乙烯結合之三苯膦(4.06 g，12.2 mmol，1.75 eq，每公克3 mmol)於THF (45 mL)中之冷卻(0℃)懸浮液中添加偶氮二甲酸二乙酯(2.42 mL，13.0 mmol，1.90 eq)。使反應混合物溫熱至環境溫度且攪拌15小時。反應混合物接著用EtOAc (60 mL)稀釋，過濾且濃縮濾液。粗反應混合物用0-60%EtOAc/庚烷之梯度溶離、經由矽膠急驟層析法加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.52 g，72.9%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (s, 1H) 4.87 (tt, J=5.6, 7.5 Hz, 1H) 4.40 - 4.28 (m, 4H) 4.09 (s, 3H) 1.48 (s, 9H)。C₇H₁₁N₄O₃ *m/z* (APCI+) 198.9 (M-Boc+H)⁺。

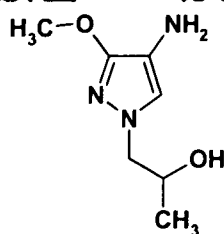
步驟2：製備3-(4-胺基-3-甲氧基-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯



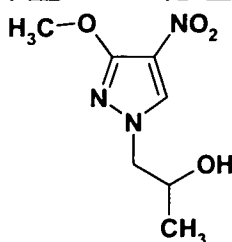
將3-(3-甲氧基-4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(188 mg，0.63 mmol，1.00 eq)、10% Pd/C (100 mg)及甲醇(10 mL)裝入經氮氣沖洗的圓底燒瓶中。反應混合物用氫氣鼓泡5分鐘，接著在

氫氣氛圍下劇烈攪拌18小時。反應混合物接著用氮氣鼓泡，經由 Celite® 過濾，濃縮且在甲苯(2×20 mL)中共沸，得到油狀物，不經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.04 (s, 1H), 4.82 (tt, J=5.4, 7.9 Hz, 1H), 4.15 (t, J=8.3 Hz, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (br. s., 2H), 1.40 (s, 9H)。C₇H₁₃N₄O *m/z* (APCI+) 169.2 (M-Boc+H)⁺。

製備11：製備1-(3-甲氧基-4-胺基-1*H*-吡唑-1-基)丙-2-醇



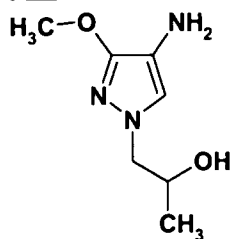
步驟1：製備1-(3-甲氧基-4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)丙-2-醇



向3-甲氧基-4-硝基-1*H*-吡唑(2.00 g, 14.0 mmol, 1.00 eq)及碳酸鉀(13.7 g, 41.9 mmol, 3.0 eq)之懸浮液中添加1-溴-2-丙醇(2.70 mL, 22.4 mmol, 1.60 eq, 70%純度)且在60°C加熱反應混合物。3.5小時之後，添加另一份之1-溴-2-丙醇(2.70 mL, 22.4 mmol, 1.60 eq, 70%純度)。再過12小時之後，將反應混合物冷卻至環境溫度且用水(100 mL)及EtOAc (50 mL)稀釋。分離各層，且用EtOAc (4×50 mL)萃取水相。合併之有機相用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，濃縮且用0-50%EtOAc/庚烷之梯度溶離、經由矽膠急驟層析法加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(945 mg, 34%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (s, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05 (dd, J=5.0, 13.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=8.0, 13.0 Hz, 1H), 2.60 (br. s.,

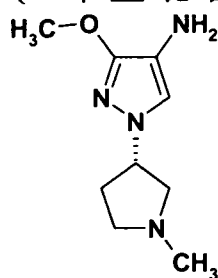
1H), 1.29 (d, J=6.4 Hz, 3H) 。 $C_7H_{12}N_3O_4$ m/z (APCI+) 201.9 (M+H)⁺ 。

步驟2：製備1-(3-甲氧基-4-胺基-1*H*-吡唑-1-基)丙-2-醇

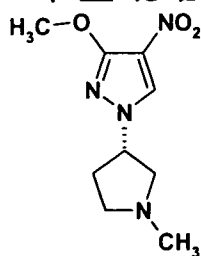


將 1-(3-甲氧基-4-硝基-1*H*-吡唑-1-基)丙-2-醇 (345 mg, 1.72 mmol, 1.00 eq)、10% Pd/C (200 mg)及甲醇(20 mL)裝入經氮氣沖洗之圓底燒瓶中。反應混合物用氮氣鼓泡10分鐘，接著在氮氣氛圍下劇烈攪拌14小時。反應混合物接著用氮氣鼓泡，經由Celite[®]過濾且濃縮，得到呈油狀之標題化合物，不經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.92 (s, 1H) 4.70 (d, J=4.9 Hz, 1H) 3.89 - 3.77 (m, 1H) 3.74 (s, 3H) 3.73 - 3.55 (m, 2H) 0.97 (d, J=6.2 Hz, 3H)。
 $C_7H_{14}N_3O_2$ m/z (APCI+) 172.3 (M + H)⁺ 。

製備12：製備(*S*)-3-甲氧基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡唑-4-胺



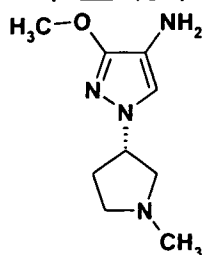
步驟1：製備(*S*)-3-甲氧基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-4-硝基-1*H*-吡唑



以逐滴方式，歷經5分鐘向3-甲氧基-4-硝基-1*H*-吡唑(2.00 g, 14.0 mmol, 1.00 eq)、(*R*)-1-甲基-吡咯啉-3-醇(1.56 g, 15.4 mmol, 1.10 eq)及聚苯乙烯結合之三苯膦(6.53 g, 19.6 mmol, 1.40 eq，每公

克3 mmol)於THF (140 mL)中之懸浮液中添加偶氮二甲酸二-第三丁酯 (4.51 g, 19.6 mmol, 1.40 eq)於THF (25 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌18小時。反應混合物接著用EtOAc (100 mL)稀釋，過濾且濃縮濾液。粗反應混合物用50-100%EtOAc/庚烷、接著至10%7 N甲醇氨/EtOAc之梯度溶離、經由矽膠急驟層析法加以純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(2.39 g, 80%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 4.84 - 4.72 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.72 (dd, J=7.0, 10.0 Hz, 1H), 2.40 (dt, J=6.2, 8.4 Hz, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H)。C₉H₁₅N₄O₃ *m/z* (APCI+) 227.2 (M+H)⁺。

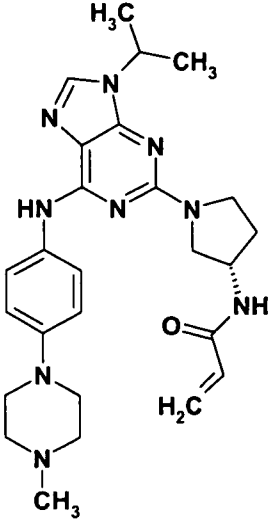
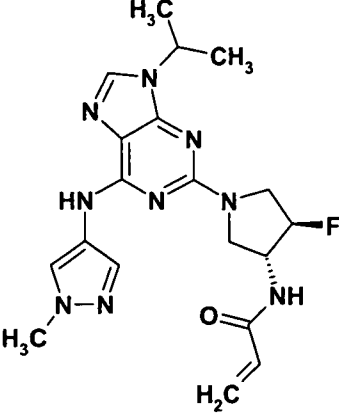
步驟2：製備(S)-3-甲氧基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1*H*-吡唑-4-胺

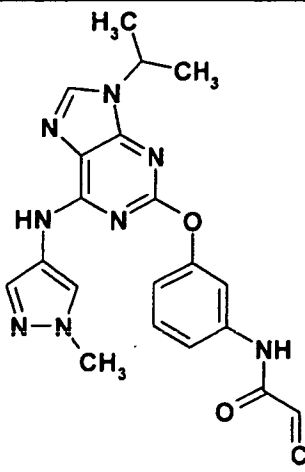
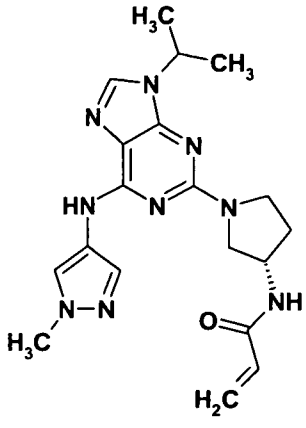
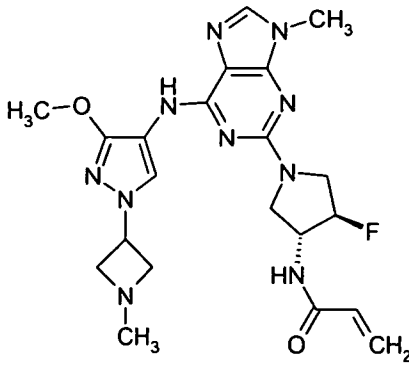


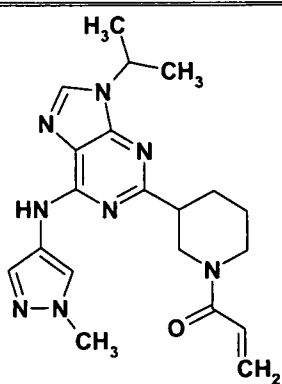
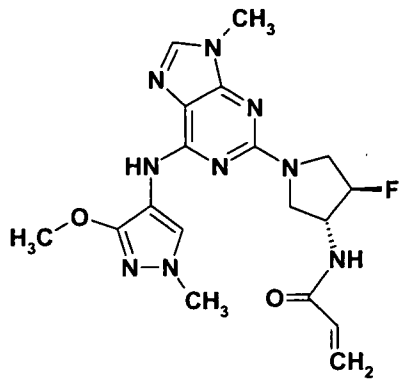
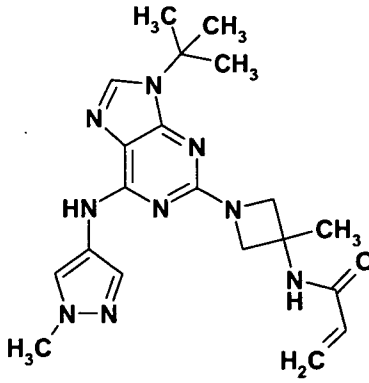
將(S)-3-甲氧基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-4-硝基-1*H*-吡唑(300 mg, 1.33 mmol, 1.00 eq)、10% Pd/C (200 mg)及甲醇(20 mL)裝入經氫氣沖洗的圓底燒瓶中。反應混合物用氫氣鼓泡10分鐘，接著在氫氣氛圍下劇烈攪拌16小時。反應混合物接著用氫氣鼓泡，經由Celite[®]過濾且濃縮，得到油狀物，其不經進一步純化即使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.99 (s, 1H), 4.51 (tdd, J=4.8, 7.3, 9.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.36 (br. s., 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.57 (dd, J=4.8, 9.5 Hz, 1H), 2.40 (dt, J=6.5, 8.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H)。C₉H₁₇N₄O *m/z* (APCI+) 197.3 (M+H)⁺。

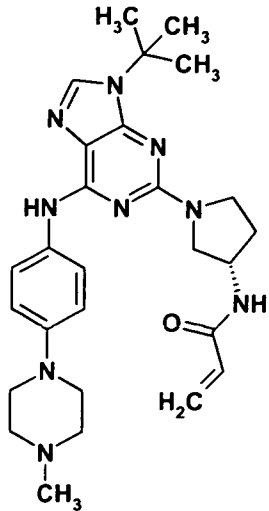
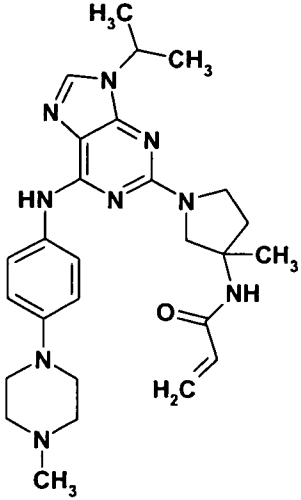
熟習此項技術者應瞭解，以下實例係在對舉例說明之程序進行非關鍵性改變或取代的情況下得到。

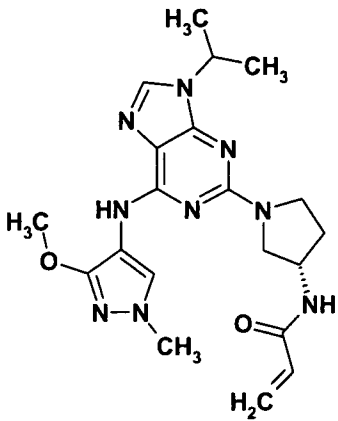
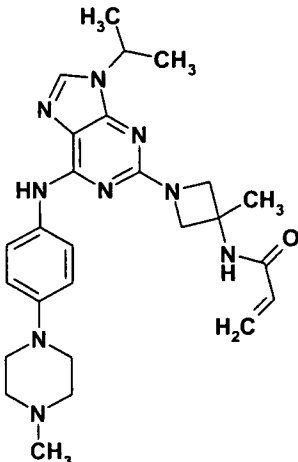
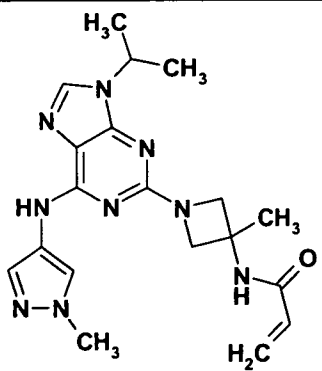
表1

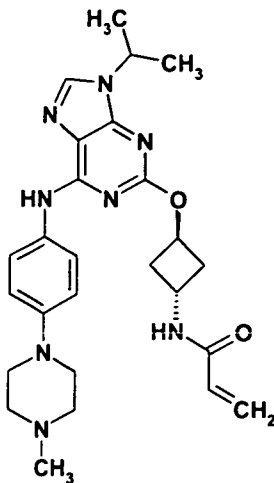
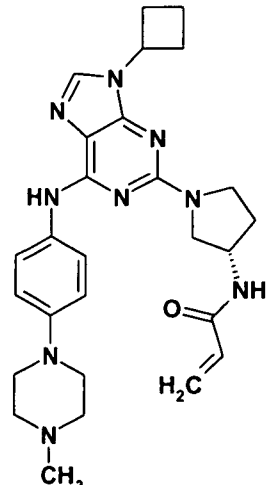
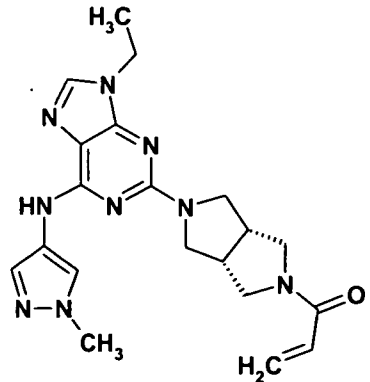
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
1 (流程A)	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	490.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.16 (s, 1 H) 8.36 (d, $J=6.72$ Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.85 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H) 6.87 (d, $J=8.93$ Hz, 2 H) 6.18 - 6.34 (m, 1 H) 6.03 - 6.15 (m, 1 H) 5.59 (dd, $J=9.96, 2.02$ Hz, 1 H) 4.62 (dt, $J=13.33, 6.54$ Hz, 1 H) 4.43 (d, $J=5.14$ Hz, 1 H) 3.71 - 3.87 (m, 1 H) 3.63 (dt, $J=12.62, 6.46$ Hz, 2 H) 3.43 (dd, $J=11.25, 3.30$ Hz, 1 H) 3.07 (m, $J=4.65$ Hz, 4 H) 2.45 (m, $J=4.40$ Hz, 4 H) 2.22 (s, 4 H) 1.89 (dd, $J=11.37, 5.87$ Hz, 1 H) 1.51 (d, $J=6.72$ Hz, 6 H)
2 (流程A及C)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	414.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.65 (br. s., 1 H) 8.50 (d, $J=6.97$ Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 6.20 - 6.29 (m, 1 H) 6.08 - 6.18 (m, 1 H) 5.63 (d, $J=10.82$ Hz, 1 H) 5.03 - 5.25 (m, 1 H) 4.43 - 4.70 (m, 2 H) 3.88 (br. s., 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.70 (d, $J=10.45$ Hz, 2 H) 1.50 (d, $J=6.42$ Hz, 6 H)

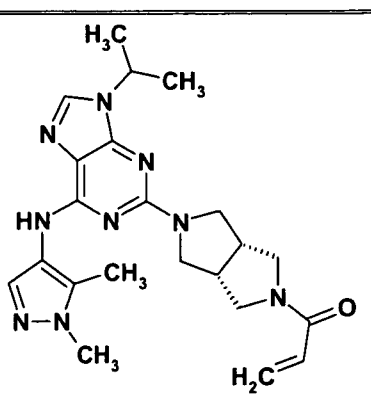
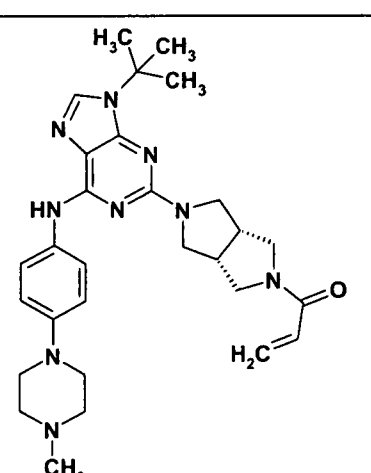
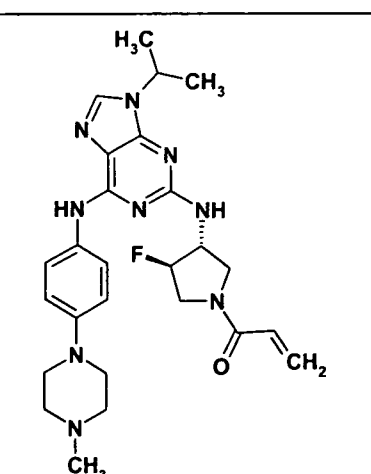
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
3 (流程B)	 <i>N</i>-(3-((9-異丙基-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)氧基)苯基)丙烯醯胺三氟乙酸鹽	419.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.38 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62-7.63 (d, 2H), 7.44-7.49 (t, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.94-6.96 (d, 1H), 6.41-6.45 (q, 1H), 6.23-6.27 (d, 1H), 5.75-5.78 (d, 1H), 4.67-4.70 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.53-1.54 (d, 6H)
4 (流程D)	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	396.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.56 (s, 1 H) 8.38 (d, $J=6.72$ Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 6.20 - 6.34 (m, 1 H) 6.05 - 6.18 (m, 1 H) 5.60 (dd, $J=10.03, 2.32$ Hz, 1 H) 4.56 - 4.73 (m, 1 H) 4.43 (br. s., 1 H) 3.76 - 3.92 (m, 4 H) 3.68 (d, $J=5.14$ Hz, 2 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 2.15 - 2.28 (m, 1 H) 1.87 - 1.99 (m, 1 H) 1.51 (d, $J=6.85$ Hz, 6 H)
5 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9-甲基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	471.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.20 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.71 (br. s., 1H), 6.24 (dd, $J=10.0, 16.0$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=51.0$ Hz, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.58 - 4.41 (m, 1H), 3.99 - 3.77 (m, 7H), 3.72 - 3.55 (m, 6H)

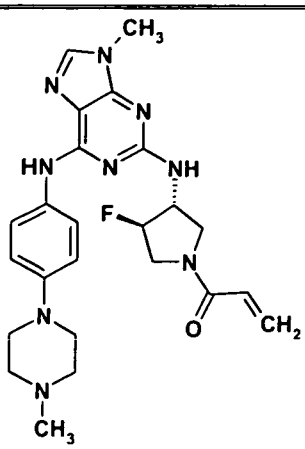
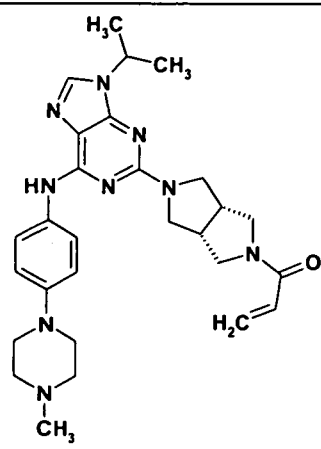
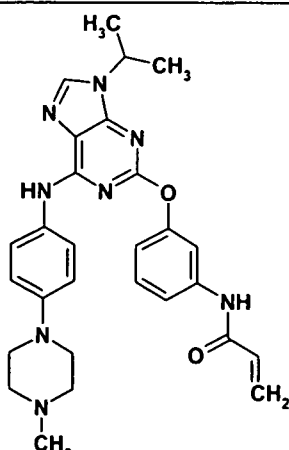
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
6 (流程E)	 1-(3-(9-異丙基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(絕對立體化學結構未知的單一對映異構體)	395.1 [M+H] ⁺	^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.87 (br. s., 1 H) 8.28 (br. s., 1 H) 7.96 - 8.13 (m, 1 H) 7.74 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H) 6.76 - 6.91 (m, 1 H) 5.99 - 6.17 (m, 1 H) 5.53 - 5.75 (m, 1 H) 4.69 - 4.84 (m, 2 H) 4.03 - 4.30 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 2.74 - 3.02 (m, 2 H) 2.11 - 2.28 (m, 1 H) 1.75 - 2.01 (m, 2 H) 1.54 (d, $J=2.64$ Hz, 7 H)
7 (流程F)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	416.1 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.44 (d, $J=6.5$ Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 6.23 (dd, $J=10.0, 17.0$ Hz, 1 H) 6.14 (dd, $J=2.8, 17.0$ Hz, 1 H) 5.62 (dd, $J=2.8, 10.0$ Hz, 1 H) 5.12 (d, $J=51.0$ Hz, 1 H) 4.46 (td, $J=6.0, 11.9$ Hz, 1 H) 3.88-3.6 (m, 4 H) 3.82 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.62 (s, 3 H)
8 (流程A)	 <i>N</i>-(1-(9-(第三丁基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺	410.2 [M+H] ⁺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.66 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 6.15 - 6.25 (m, 1 H) 6.04 - 6.13 (m, 1 H) 5.54 - 5.64 (m, 1 H) 4.12 (d, $J=8.44$ Hz, 2 H) 3.94 (d, $J=7.52$ Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 1.68 (s, 9 H) 1.60 (s, 3 H)

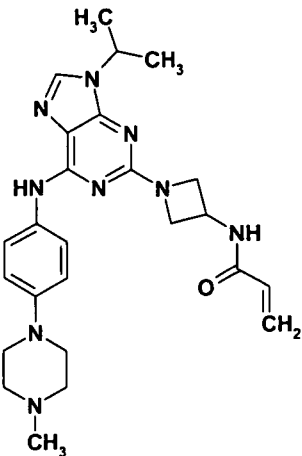
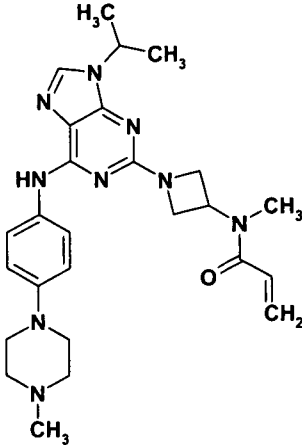
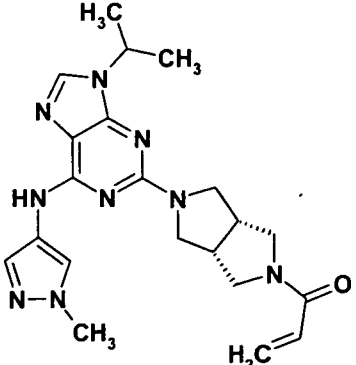
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS <i>m/z</i>	¹ H NMR
9 (流程A)	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(9-(第三丁基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	504.2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- 17mm) δ ppm 9.17 (s, 1 H) 8.40 (d, <i>J</i> =6.60 Hz, 1 H) 7.85 (d, <i>J</i> =8.25 Hz, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 6.88 (d, <i>J</i> =8.99 Hz, 2 H) 6.19 - 6.29 (m, 1 H) 6.06 - 6.15 (m, 1 H) 5.53 - 5.64 (m, 1 H) 4.44 (d, <i>J</i> =4.77 Hz, 1 H) 3.76 (dd, <i>J</i> =11.28, 6.51 Hz, 1 H) 3.57 - 3.68 (m, 2 H) 3.07 (br. s., 4 H) 2.45 (br. s., 4 H) 2.22 (s, 4 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 1.70 (s, 9 H)
10 (流程A)	 <i>N</i>-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-3-甲基吡咯啉-3-基)丙烯醯胺(*絕對立體化學結構未知的單一對映異構體)	504.2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- 17mm) δ ppm 9.19 (s, 1 H) 8.05 - 8.21 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.87 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 2 H) 6.89 (d, <i>J</i> =8.99 Hz, 2 H) 6.21 - 6.36 (m, 1 H) 6.09 (d, <i>J</i> =1.83 Hz, 1 H) 5.47 - 5.62 (m, 1 H) 4.55 - 4.70 (m, 1 H) 3.84 - 4.00 (m, 1 H) 3.54 - 3.69 (m, 2 H) 3.47 - 3.52 (m, 1 H) 3.08 (br. s., 4 H) 2.46 (t, <i>J</i> =4.58 Hz, 4 H) 2.38 - 2.43 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 1.92 - 2.00 (m, 1 H) 1.51 (d, <i>J</i> =6.79 Hz, 6 H) 1.49 (s, 3 H)

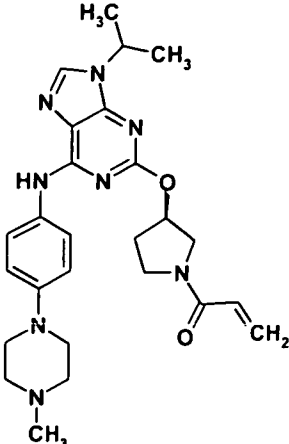
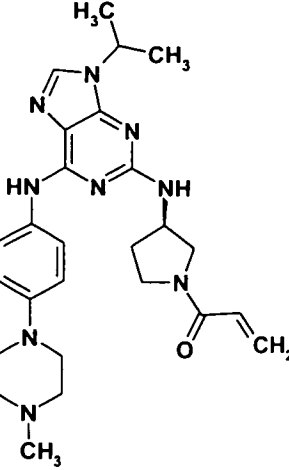
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
11 (流程A)	 (S)-N-(1-(9-異丙基-6-((3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	426.1 [M+H] ⁺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.35 - 8.43 (m, 1 H) 7.87 - 7.94 (m, 2 H) 7.75 - 7.84 (m, 1 H) 6.21 - 6.31 (m, 1 H) 6.06 - 6.16 (m, 1 H) 5.55 - 5.63 (m, 1 H) 4.55 - 4.67 (m, 1 H) 4.32 - 4.46 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.71 - 3.76 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.56 - 3.64 (m, 2 H) 3.44 - 3.48 (m, 1 H) 2.13 - 2.22 (m, 1 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 1.50 (d, J=6.79 Hz, 6 H)
12 (流程A)	 N-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺	490.2 [M+H] ⁺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.31 (s, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.82 (d, J=8.99 Hz, 2 H) 6.88 (d, J=8.99 Hz, 2 H) 6.18 - 6.26 (m, 1 H) 6.03 - 6.13 (m, 1 H) 5.55 - 5.63 (m, 1 H) 4.57 - 4.66 (m, 1 H) 4.11 (d, J=8.44 Hz, 2 H) 3.91 (s, 2 H) 3.05 - 3.11 (m, 4 H) 2.42 - 2.48 (m, 4 H) 2.22 (s, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 1.50 (d, J=6.79 Hz, 6 H)
13 (流程A)	 N-(1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺	396.1 [M+H] ⁺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.61 - 9.78 (m, 1 H) 8.21 - 8.38 (m, 1 H) 7.97 (d, J=4.95 Hz, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 6.17 - 6.30 (m, 1 H) 6.11 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 5.55 - 5.66 (m, 1 H) 4.50 - 4.68 (m, 1 H) 4.15 (d, J=8.07 Hz, 2 H) 3.91 - 4.02 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 1.60 (s, 3 H) 1.43 - 1.52 (m, 6 H)

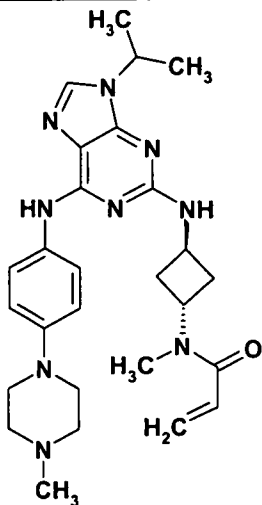
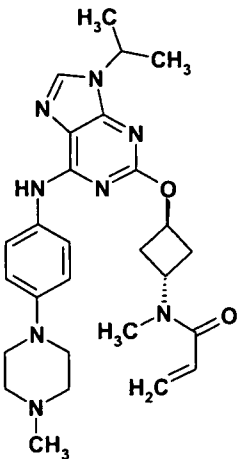
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
14 (流程A)	 <i>N</i>-((<i>反</i>)-3-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)氧基)環丁基)丙烯醯胺	491.6 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.61 (s, 1 H) 8.51 (d, $J=6.60$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.70 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H) 6.88 (d, $J=8.93$ Hz, 2 H) 6.18 - 6.32 (m, 1 H) 6.05 - 6.14 (m, 1 H) 5.61 (dd, $J=10.03$, 1.83 Hz, 1 H) 5.17 - 5.31 (m, 1 H) 4.57 - 4.71 (m, 1 H) 4.27 - 4.40 (m, 1 H) 3.02 - 3.12 (m, 4 H) 2.37 - 2.48 (m, 8 H) 2.22 (s, 3 H) 1.52 (d, $J=6.72$ Hz, 6 H)
15 (流程A)	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(9-環丁基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	502.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.28 (1 H, s) 8.40 (1 H, d, $J=6.97$ Hz) 8.03 (1 H, s) 7.90 (2 H, d, $J=8.93$ Hz) 6.93 (2 H, d, $J=9.05$ Hz) 6.19 - 6.34 (1 H, m) 6.05 - 6.17 (1 H, m) 5.60 (1 H, dd, $J=9.90$, 2.32 Hz) 4.88 (1 H, t, $J=8.44$ Hz) 4.44 (1 H, d, $J=5.01$ Hz) 3.77 (1 H, dd, $J=11.25$, 6.24 Hz) 3.54 - 3.71 (2 H, m) 3.45 (1 H, dd, $J=11.00$, 3.30 Hz) 3.27 - 3.38 (7 H, m) 3.22 (2 H, br. s.) 2.67 (2 H, t, $J=10.33$ Hz) 2.56 - 2.63 (2 H, m) 2.36 - 2.47 (2 H, m) 2.11 - 2.27 (1 H, m) 1.67 - 1.99 (3 H, m)
16 (流程A)	 1-((<i>順</i>)-5-(9-乙基-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙-2-烯-1-酮	408.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.62 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.56-6.63 (p, 1H), 6.11-6.16 (dd, 1H), 5.65-5.68 (dd, 1H), 4.02-4.08 (m, 2H), 3.82-3.86 (m, 6H), 3.69-3.75 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 3H), 2.99-3.08 (m, 2H), 1.37-1.41 (t, 3H)

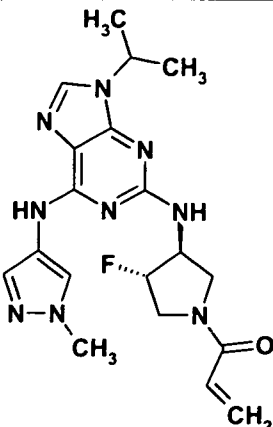
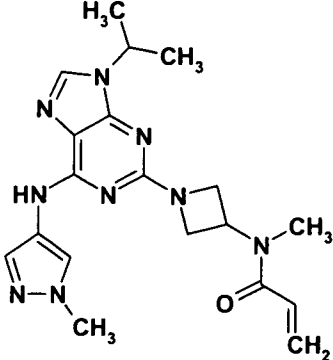
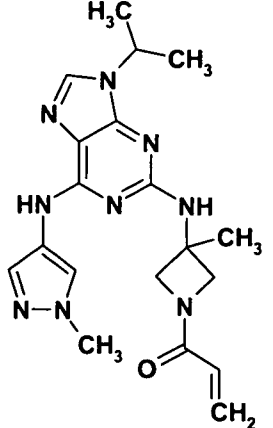
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
17 (流程A)	 1-((順)-5-(6-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9-異丙基-9H-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	436.3 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.44-6.40 (m, 2H), 5.71-5.68 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 7H), 3.67-6.54 (m, 4H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.59-1.55 (m, 6H)
18 (流程A)	 1-((順)-5-(9-(第三丁基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	530.4 [M+H] ⁺	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.15 (s, 1H) 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 7.83 (s, 1H) 6.89 (d, $J=8.7$ Hz, 2H) 6.58 (dd, $J=10.4, 16.8$ Hz, 1H) 6.12 (d, $J=16.8$ Hz, 1H) 5.65 (d, $J=10.3$ Hz, 1H) 3.74 - 3.91 (m, 3H) 3.68 (dd, $J=7.6, 12.5$ Hz, 1H) 3.55 (dd, $J=4.6, 10.4$ Hz, 1H) 3.33 - 3.49 (m, 4H) 3.09 (br. s., 5H) 2.91 - 3.02 (m, 1H) 2.27 (br. s., 3H) 1.70 (s, 9H). (注意：一些峰被溶劑隱藏)
19 (流程A)	 1-((反)-3-氟-4-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	509.2 [M+H] ⁺	^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.27 (br. s., 1H) 7.95 (s, 1H) 7.79 (t, $J=8.99$ Hz, 2H) 6.93 - 7.06 (m, 1H) 6.85 (d, $J=8.80$ Hz, 2H) 6.58 (dt, $J=16.78, 10.68$ Hz, 1H) 6.16 (ddd, $J=16.74, 4.81, 2.48$ Hz, 1H) 5.64 - 5.74 (m, 1H) 5.16 - 5.37 (m, 1H) 4.55 - 4.66 (m, 1H) 4.37 - 4.52 (m, 1H) 3.88 - 4.00 (m, 1H) 3.79 - 3.87 (m, 1H) 3.61 - 3.76 (m, 2H) 3.01 - 3.08 (m, 4H) 2.39 - 2.47 (m, 4H) 2.21 (s, 3H) 1.51 (d, $J=6.42$ Hz, 6H)

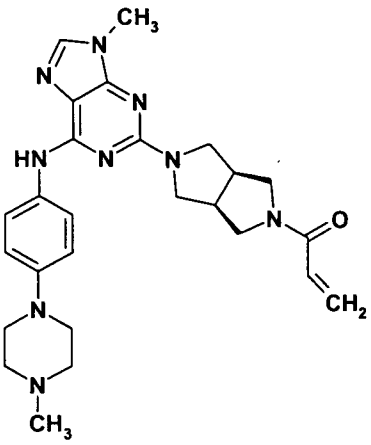
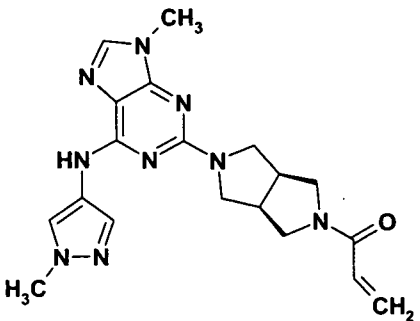
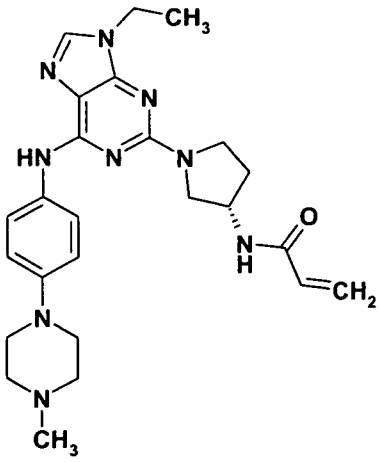
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
20 (流程A)	 1-((反)-3-氟-4-((9-甲基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	480.1 [M+H] ⁺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.29 (br. s., 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.81 (dd, $J=8.99, 7.34$ Hz, 2 H) 6.95 - 7.20 (m, 1 H) 6.86 (d, $J=8.99$ Hz, 2 H) 6.59 (dt, $J=16.69, 10.18$ Hz, 1 H) 6.18 (ddd, $J=16.78, 4.86, 2.38$ Hz, 1 H) 5.71 (ddd, $J=10.22, 5.27, 2.48$ Hz, 1 H) 5.20 - 5.36 (m, 1 H) 4.41 - 4.59 (m, 1 H) 3.80 - 4.01 (m, 2 H) 3.66 - 3.76 (m, 2 H) 3.62 (s, 3 H) 3.02 - 3.11 (m, 4 H) 2.42 - 2.48 (m, 4 H) 2.22 (s, 3 H)
21 (流程A)	 1-((順)-5-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	516.4 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.16 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.85 (d, $J=9.05$ Hz, 2 H) 6.88 (d, $J=9.17$ Hz, 2 H) 6.58 (dd, $J=16.87, 10.39$ Hz, 1 H) 6.12 (dd, $J=16.75, 2.45$ Hz, 1 H) 5.65 (dd, $J=10.27, 2.32$ Hz, 1 H) 4.61 (dt, $J=13.48, 6.77$ Hz, 1 H) 3.74 - 3.89 (m, 4 H) 3.68 (dd, $J=12.72, 7.70$ Hz, 1 H) 3.54 (dd, $J=10.33, 5.44$ Hz, 1 H) 3.34 - 3.46 (m, 4 H) 3.03 - 3.14 (m, 4 H) 2.40 - 2.47 (m, 4 H) 2.23 (s, 3 H) 1.50 (d, $J=6.72$ Hz, 6 H)
22 (流程B)	 <i>N</i>-(3-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)氧基)苯基)丙烯醯胺(以甲酸鹽形式分離)	513.3 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.33 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.21-8.24 (d, 2H), 7.58-7.62 (t, 2H), 7.44-7.47 (d, 2H), 7.39-7.41 (t, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.63-6.65 (d, 2H), 6.41-6.43 (m, 1H), 6.27-6.28 (d, 1H), 5.75-5.77 (d, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 3.00 (s, 4H), 2.45 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.51-1.53 (d, 6H). (以甲酸鹽形式分離)

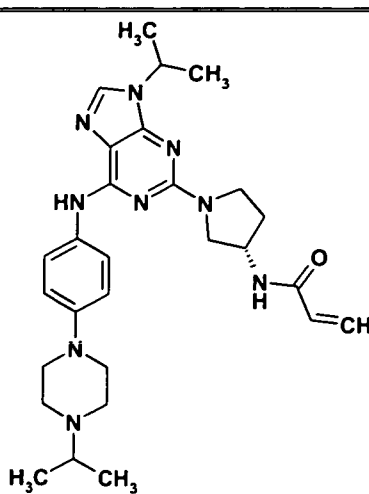
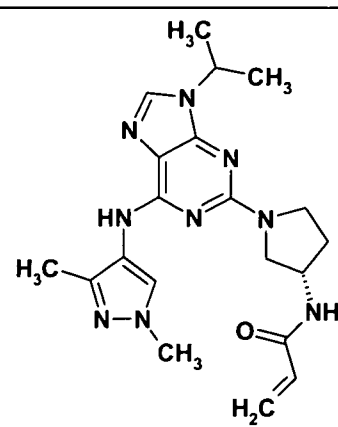
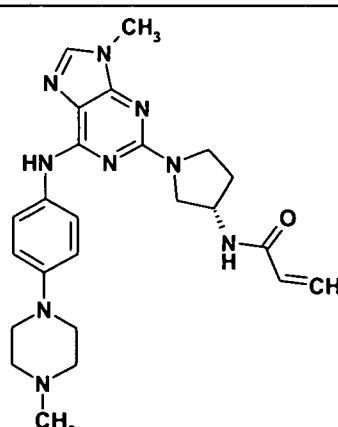
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
23 (流程A)	 <i>N</i>-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺	476.3 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.41 (甲酸, 殘餘物), 7.87 (s, 1H), 7.84-7.82 (d, 2H), 7.04-7.02 (d, 2H), 6.30-6.28 (m, 2H), 5.70-5.67 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.55-4.54 (m, 1H), 3.93-3.92 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 8H), 2.90 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.59-1.58 (d, 6H)
24 (流程A)	 <i>N</i>-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)氮雜環丁-3-基)-<i>N</i>-甲基丙烯醯胺	490.3 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.77-7.75 (d, 2H), 7.00-6.97 (d, 2H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.29-6.18 (m, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 5.28-5.13 (m, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 7H), 2.63-2.61 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.59-1.57 (m, 6H)
25 (流程A)	 1-((順)-5-(9-異丙基-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙-2-烯-1-酮	422.2 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ ppm 9.43 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 6.48 - 6.59 (m, 1 H) 6.07 - 6.15 (m, 1 H) 5.63 - 5.70 (m, 1 H) 4.52 - 4.62 (m, 1 H) 3.83 (dd, $J=10.82, 7.70$ Hz, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 3.47 - 3.54 (m, 1 H) 3.42 (br. s, 1 H) 3.29 - 3.36 (m, 1 H) 3.03 - 3.10 (m, 2 H) 2.93 - 3.02 (m, 2 H) 1.44 (d, $J=6.79$ Hz, 6 H)

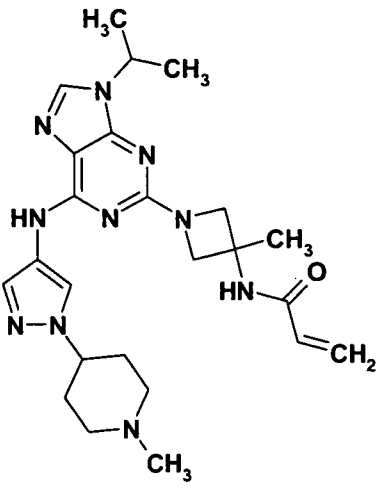
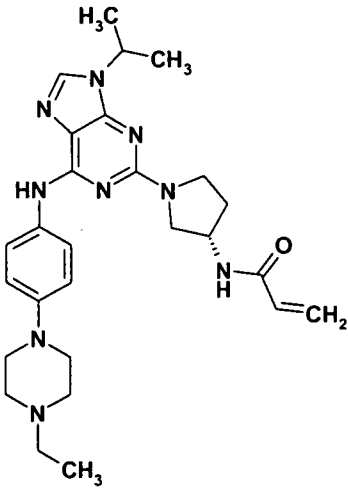
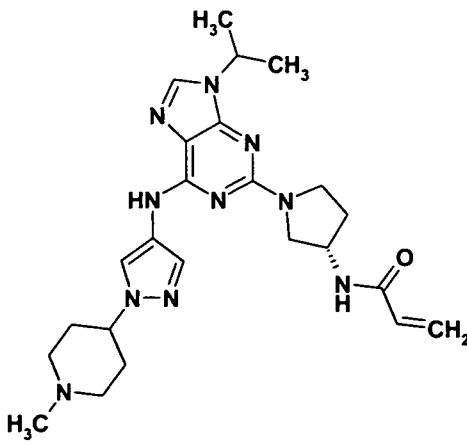
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
26 (流程A)	 (R)-1-(3-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	491.0 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.69 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 6.94-6.92 (d, 2H), 6.66-6.51 (m, 1H), 6.16-6.12 (m, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.48-5.42 (d, 1H), 4.67-6.63 (m, 1H), 3.92-3.47 (m, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.34-2.16 (m, 5H), 1.53-1.51 (d, 6H)
27 (流程A)	 (R)-1-(3-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 (以雙甲酸鹽形式分離)	490.3 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.24 (brs, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 6.83-6.89 (m, 3H), 6.49-6.60 (m, 1H), 6.10-6.16 (m, 1H), 5.62-5.67 (m, 1H), 4.57-4.60 (m, 1H), 4.34-4.42 (m, 1H), 3.90-3.91 (m, 0.5H), 3.42-3.74 (m, 3.5H), 3.12 (brs, 4H), 2.66 (brs, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.97-2.23 (m, 2H), 1.49-1.51 (m, 6H). (以雙甲酸鹽形式分離)

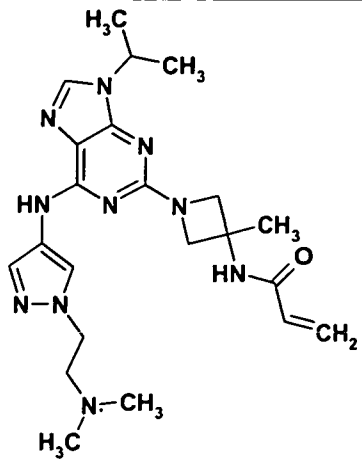
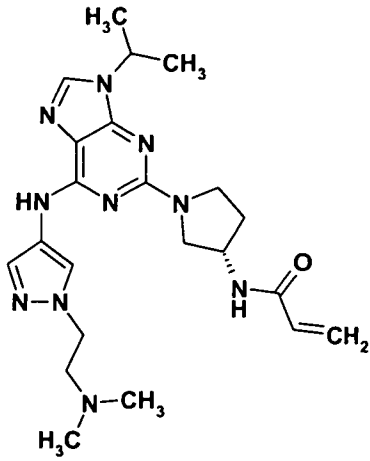
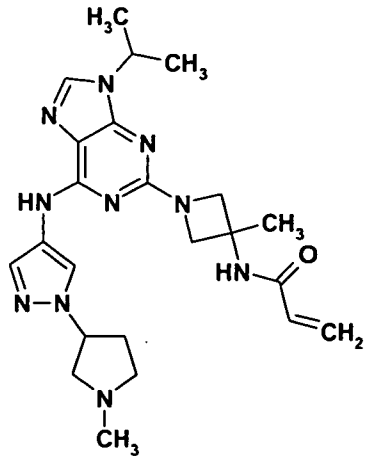
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
28 (流程A)	 <i>N</i>-((反)-3-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)環丁基)-<i>N</i>-甲基丙烯醯胺	504.3 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81-7.83 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.88-6.90 (d, 2H), 6.71-6.78 (m, 1H), 6.05-6.09 (m, 1H), 5.65-5.67 (s, 1H), 5.20 (s, 0.5H), 4.85 (s, 0.5H), 4.55-4.61 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.95-3.10 (m, 7H), 2.74-2.65 (m, 6H), 2.28 (s, 5H), 1.49-1.51 (d, 6H). (一些峰被溶劑隱藏)
29 (流程A)	 <i>N</i>-((反)-3-((9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)氧基)環丁基)-<i>N</i>-甲基丙烯醯胺	505.2 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68-7.70 (d, 2H), 6.90-6.93 (d, 2H), 6.70-6.76 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.15 (m, 1.5H), 4.83 (m, 0.5H), 4.62-4.67 (m, 1H), 2.95-3.09 (m, 7H), 2.67 (m, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.50-1.52 (d, 6H)

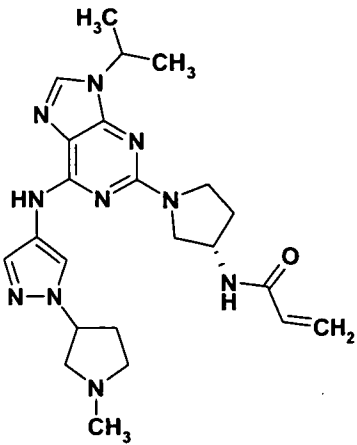
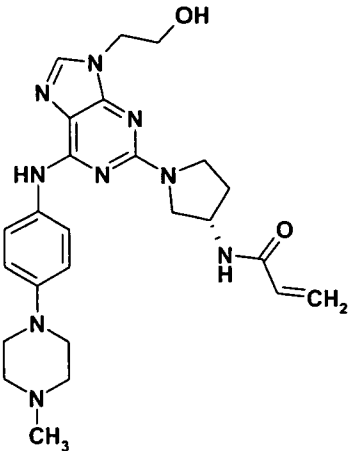
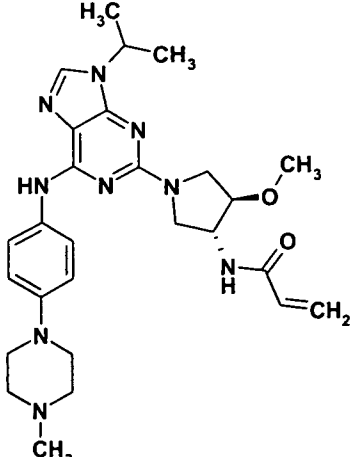
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
30 (流程A)	 1-((反*)-3-氟-4-((9-異丙基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 (*絕對立體化學結構未知的單一對映異構體)	414.1 [M+H] ⁺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.65 (br. s., 1 H) 8.05 - 8.17 (m, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 6.95 - 7.12 (m, 1 H) 6.53 - 6.65 (m, 1 H) 6.18 (dt, $J=16.69$, 2.93 Hz, 1 H) 5.71 (dd, $J=10.27$, 2.20 Hz, 1 H) 5.16 - 5.41 (m, 1 H) 4.41 - 4.65 (m, 2 H) 3.82 - 4.04 (m, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.64 - 3.76 (m, 2 H) 1.51 (d, $J=6.60$ Hz, 6 H)
31 (流程A)	 <i>N</i>-(1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)氮雜環丁-3-基)-<i>N</i>-甲基丙烯醯胺	396.1 [M+H] ⁺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.65 (br. s., 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 6.62 - 6.82 (m, 1 H) 5.97 - 6.16 (m, 1 H) 5.57 - 5.75 (m, 1 H) 4.93 - 5.29 (m, 1 H) 4.47 - 4.64 (m, 1 H) 4.17 - 4.35 (m, 2 H) 3.92 - 4.12 (m, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.10 (br. s., 3 H) 1.42 (d, $J=6.73$ Hz, 6 H)
32 (流程A)	 1-(3-((9-異丙基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)-3-甲基氮雜環丁-1-基)丙-2-烯-1-酮	396.2 [M+H] ⁺	N/A

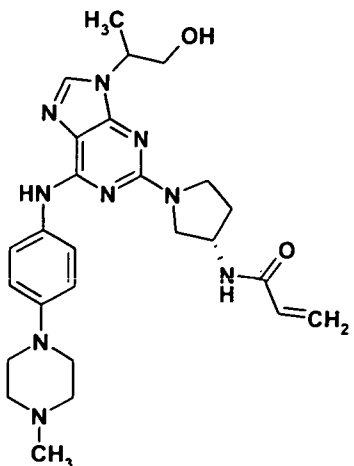
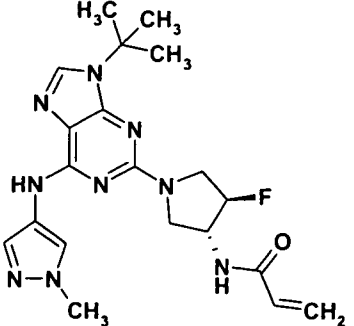
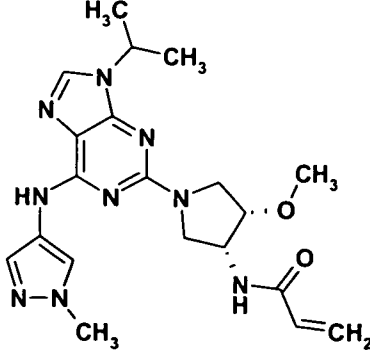
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS <i>m/z</i>	¹ H NMR
33 (流程A)	 1-((順)-5-(9-甲基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	488.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.26 (s, 1H), 7.87-7.89 (d, 2H), 7.81 (s, 1H), 6.90-6.92 (d, 2H), 6.55-6.62 (q, 1H), 6.10-6.15 (dd, 1H), 5.64-5.67 (dd, 1H), 3.78-3.84 (m, 3H), 3.76-3.77 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 3H), 3.08-3.14 (m, 4H), 2.98-3.08 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 2.38 (m, 3H)
34 (流程A)	 1-((順)-5-(9-甲基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	394.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.61 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.55-6.62 (q, 1H), 6.10-6.15 (dd, 1H), 5.65-5.68 (dd, 1H), 3.82-3.85 (m, 6H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H)
35 (流程A)	 (S)-N-(1-(9-乙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	476.0 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.40-8.42 (d, 1H), 7.85-7.87 (m, 3H), 6.87-6.90 (m, 2H), 6.09-6.28 (m, 2H), 5.58-5.61 (m, 1H), 4.42-4.43 (m, 1H), 4.05-4.09 (m, 2H), 3.62-3.75 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 4H), 2.47-2.50 (m, 4H), 2.20-2.23 (m, 4H), 1.89-1.90 (m, 1H), 1.37-1.41 (m, 3H)

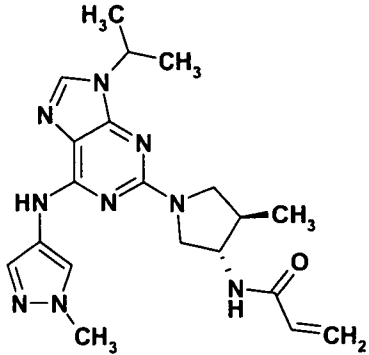
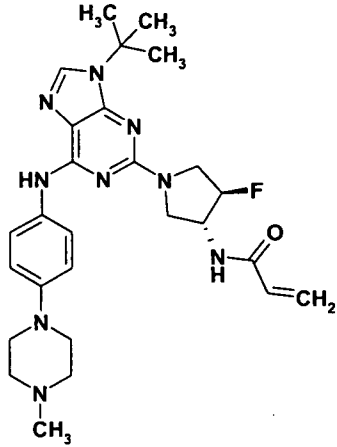
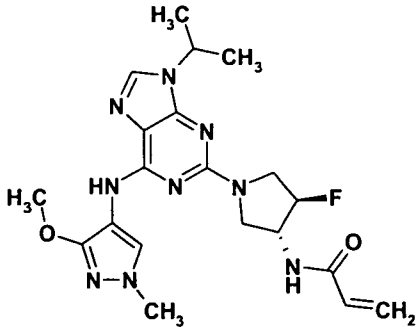
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
36 (流程A)	 (S)-N-(1-(9-異丙基-6-((4-(4-異丙基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	518.1 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.44-8.42 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87-7.85 (d, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.29-6.22 (m, 1H), 6.14-6.09 (m, 1H), 5.61-5.58 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.43-4.42 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.06-3.05 (brs, 4H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.58 (brs, 4H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.51-1.50 (d, 6H), 1.02-1.00 (d, 6H)
37 (流程A)	 (S)-N-(1-(6-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9-異丙基-9H-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	410.2 [M+H] ⁺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.59 - 8.74 (m, 1 H) 8.37 (d, J=6.73 Hz, 1 H) 7.90 (s, 2 H) 6.20 - 6.31 (m, 1 H) 6.12 (dd, J=17.12, 2.19 Hz, 1 H) 5.55 - 5.65 (m, 1 H) 4.61 (s, 1 H) 4.33 - 4.46 (m, 1 H) 3.75 (s, 4 H) 3.52 - 3.66 (m, 2 H) 3.42 - 3.47 (m, 1 H) 2.16 (s, 4 H) 1.83 - 1.96 (m, 1H) 1.50 (d, J=6.73 Hz, 6 H)
38 (流程A)	 (S)-N-(1-(9-甲基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	462.1 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.39-8.41 (d, 1H), 7.81-7.88 (m, 3H), 6.87-6.89 (m, 2H), 6.09-6.28 (m, 2H), 5.58-5.61 (m, 1H), 4.42-4.43 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 5H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.06-3.08 (m, 4H), 2.44-2.46 (m, 4H), 2.17-2.43 (m, 4H), 1.89-1.90 (m, 1H)

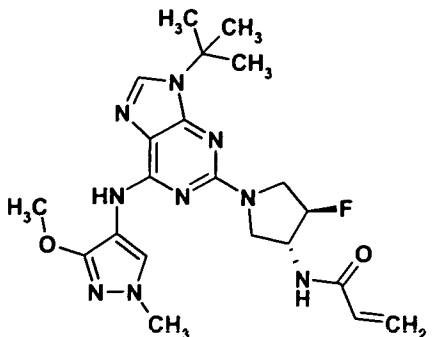
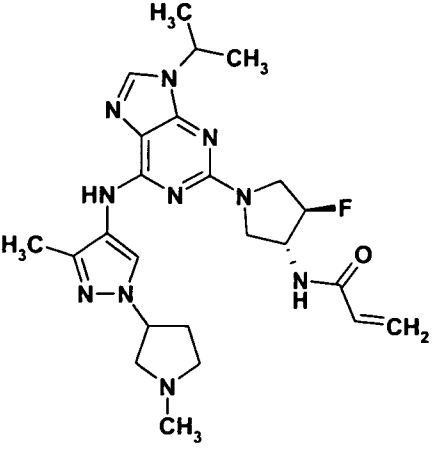
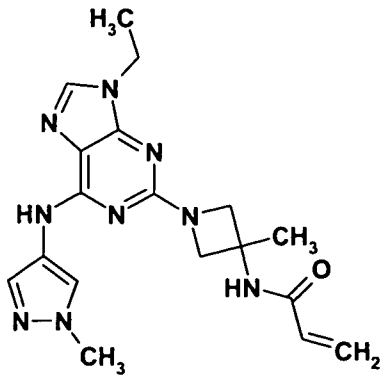
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
39 (流程A)	 <i>N</i>-(1-(9-異丙基-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺	479.2 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.72 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 6.22-6.12 (m, 2 H), 5.63-5.59 (m, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.17-3.94 (m, 5 H), 2.88-2.84 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.10-1.98 (m, 6 H), 1.61 (s, 3 H), 1.51-1.49 (d, 6 H)
40 (流程A)	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9-異丙基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	504.3 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.41-8.40 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86-7.84 (d, 2H), 6.88-6.86 (d, 2H), 6.27-6.20 (m, 1H), 6.11-6.08 (m, 1H), 5.59-5.56 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.42-4.41 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.10 (s, 4H), 2.57 (m, 4H), 2.44-2.43 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.49-1.48 (m, 6H), 1.05-1.02 (m, 3H)
41 (流程A)	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(9-異丙基-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	479.2 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 6.26-6.11 (m, 2 H), 5.64-5.60 (m, 1 H), 4.62-4.44 (m, 2 H), 4.07 (m, 2 H), 3.83-3.69 (m, 3 H), 2.88-2.84 (m, 2 H), 2.22 (s, 4 H), 2.08-1.92 (m, 7 H), 1.52-1.5 (m, 6H)

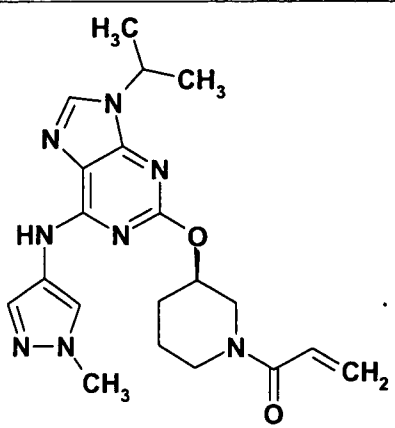
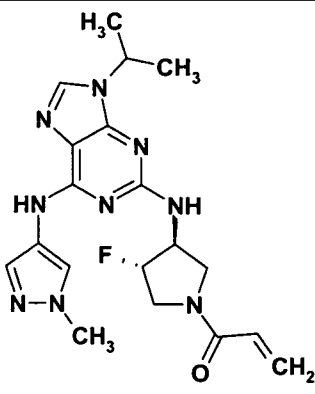
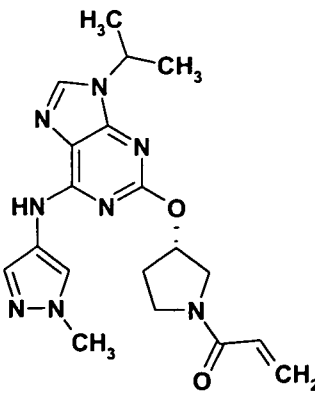
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
42 (流程A)	 <i>N</i>-(1-(6-((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9-異丙基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺	453.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ ppm 9.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.28-6.07 (m, 2H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 4H), 3.97-3.95 (m, 2H), 2.65-2.61 (t, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.51-1.49 (d, 6H)
43 (流程A)	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(6-((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9-異丙基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺	453.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ ppm 9.62 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.31-6.10 (m, 2H), 5.62-5.59 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.18-4.14 (t, 2H), 3.83-3.68 (m, 3H), 3.49-3.45 (m, 1H), 2.64-2.60 (t, 2H), 2.28-2.17 (m, 7H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.52-1.50 (d, 6H)
44 (流程A)	 <i>N</i>-(1-(9-異丙基-6-((1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺	487.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.29-6.07 (m, 2H), 5.62-5.59 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.18-4.15 (d, 2H), 3.97-3.94 (d, 2H), 2.89-2.73 (m, 3H), 2.43-2.33 (m, 5H), 1.96 (m, 1H), 1.51-1.49 (d, 9H)

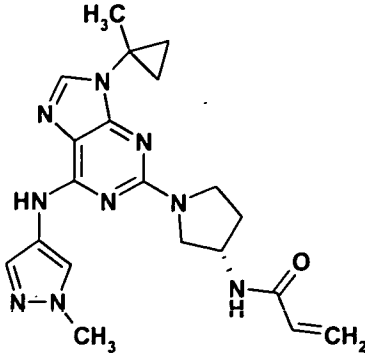
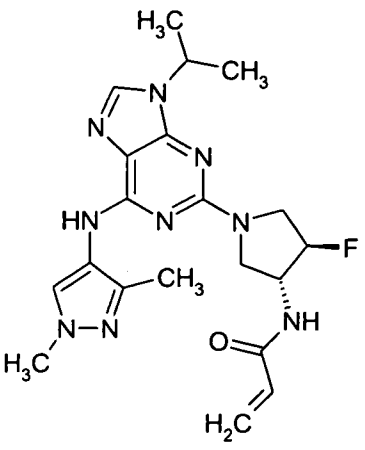
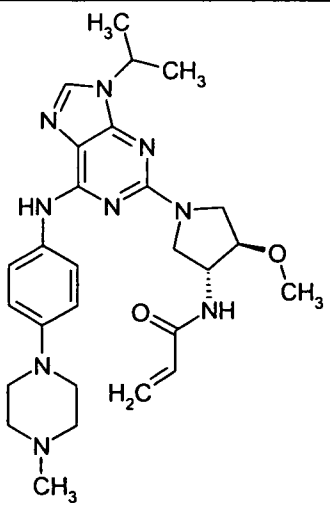
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
45 (流程A)	 <i>N</i>-((3<i>S</i>)-1-(9-異丙基-6-((1-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啶-3-基)丙烯醯胺	487.1 [<i>M</i> +Na] ⁺	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ ppm 9.66 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.32-6.09 (m, 2H), 5.63-5.59 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 3.83-3.45 (m, 4H), 2.84-2.71 (m, 3H), 2.38-2.20 (m, 6H), 1.94 (m, 2H), 1.52-1.50 (d, 6H)
46 (流程A)	 (<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-(9-(2-羥基乙基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啶-3-基)丙烯醯胺	492.2 [<i>M</i> +H] ⁺	^1H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.22 (s, 1 H) 8.38 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 1 H) 7.86 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 6.88 (d, <i>J</i> =9.24 Hz, 2 H) 6.24 (dd, <i>J</i> =17.06, 10.23 Hz, 1 H) 6.11 (dd, <i>J</i> =17.06, 2.31 Hz, 1 H) 5.53 - 5.64 (m, 1 H) 5.07 (t, <i>J</i> =5.28 Hz, 1 H) 4.36 - 4.47 (m, 1 H) 4.08 (t, <i>J</i> =5.50 Hz, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 3 H) 3.65 (br. s., 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 1 H) 3.39 - 3.46 (m, 1 H) 3.08 (br. s., 4 H) 2.47 (br. s., 4 H) 2.24 (s, 3 H) 2.15 - 2.21 (m, 1 H) 1.85 - 1.93 (m, 1 H)
47 (流程C)	 <i>N</i>-((反)-1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-甲氧基吡咯啶-3-基)丙烯醯胺	520.1 [<i>M</i> +H] ⁺	^1H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.07 - 9.28 (m, 1 H) 8.14 - 8.28 (m, 1 H) 7.84 - 7.94 (m, 1 H) 7.70 - 7.80 (m, 2 H) 6.76 - 6.96 (m, 2 H) 6.27 - 6.38 (m, 1 H) 6.00 - 6.11 (m, 1 H) 5.44 - 5.58 (m, 1 H) 4.53 - 4.60 (m, 1 H) 4.47 - 4.53 (m, 1 H) 3.90 - 3.95 (m, 1 H) 3.69 - 3.75 (m, 1 H) 3.62 - 3.68 (m, 1 H) 3.55 - 3.62 (m, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 3.15 - 3.20 (m, 1 H) 2.97 - 3.03 (m, 4 H) 2.34 - 2.40 (m, 4 H) 2.15 (s, 3 H) 1.42 - 1.46 (m, 6 H)

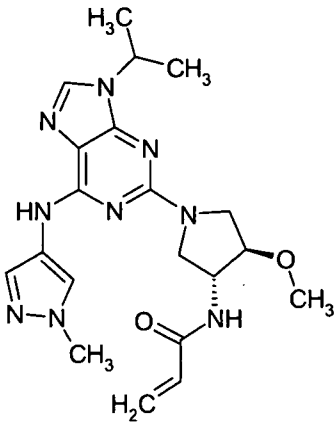
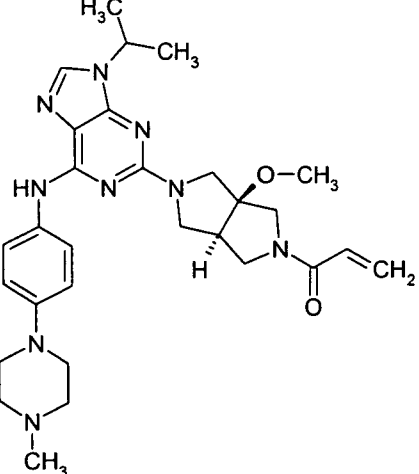
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
48 (流程A)	 <i>N</i>-((3<i>S</i>)-1-(9-(1-羥基丙-2-基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啶-3-基)丙烯醯胺	506.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$	^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.21 (s, 1 H) 8.39 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 7.81 - 7.88 (m, 3 H) 6.88 (d, $J=9.24$ Hz, 2 H) 6.24 (dd, $J=17.17, 10.12$ Hz, 1 H) 6.11 (dd, $J=17.17, 2.20$ Hz, 1 H) 5.54 - 5.64 (m, 1 H) 5.10 (t, $J=5.50$ Hz, 1 H) 4.49 (d, $J=5.28$ Hz, 1 H) 4.35 - 4.44 (m, 1 H) 3.81 (dt, $J=11.44, 5.94$ Hz, 1 H) 3.75 (dd, $J=11.11, 6.27$ Hz, 1 H) 3.69 (dt, $J=10.73, 5.09$ Hz, 1 H) 3.64 (br. s., 1 H) 3.56 - 3.61 (m, 1 H) 3.07 (br. s., 4 H) 2.47 (br. s., 4 H) 2.23 (s, 3 H) 2.16 - 2.20 (m, 1 H) 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 1.46 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H)
49 (流程A)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-1-(9-(第三丁基)-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啶-3-基)丙烯醯胺	428.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.67 (s, 1H), 8.57-8.56 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H) 7.71 (s, 1H), 6.29-6.13 (m, 2H), 5.66-5.62 (m, 1 H), 5.23-5.10 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.91-3.66 (m, 7H), 1.71 (s, 9H)
50 (流程C)	 <i>N</i>-((<i>順</i>*)-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-甲氧基吡咯啶-3-基)丙烯醯胺(*絕對立體化學結構未知的單一對映異構體)	426.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$	^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.52 - 9.68 (m, 1 H) 8.18 - 8.36 (m, 1 H) 7.92 - 8.00 (m, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 6.33 - 6.46 (m, 1 H) 6.09 - 6.20 (m, 1 H) 5.56 - 5.67 (m, 1 H) 4.45 - 4.70 (m, 2 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 3.81 (s, 4 H) 3.69 - 3.79 (m, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.32 (s, 3 H) 1.50 (d, $J=6.60$ Hz, 6 H)

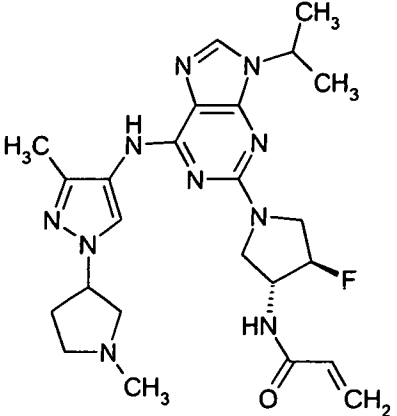
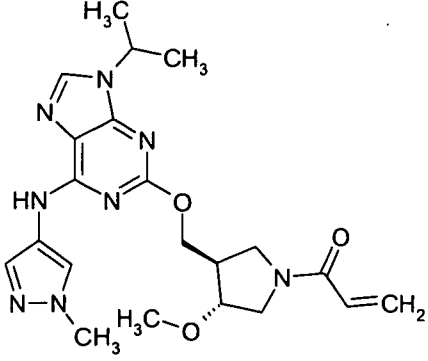
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS <i>m/z</i>	¹ H NMR
51 (流程A)	 <i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-甲基吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	410.2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	N/A
52 (流程A)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-(第三丁基)-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	544.2 [<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.89 (s, 1 H) 7.80 (d, <i>J</i> =9.03 Hz, 2 H) 7.03 (d, <i>J</i> =9.03 Hz, 2 H) 6.23 - 6.36 (m, 2 H) 5.69 (dd, <i>J</i> =7.65, 4.39 Hz, 1 H) 5.06 - 5.29 (m, 1 H) 4.62 (dd, <i>J</i> =11.42, 5.40 Hz, 1 H) 3.79 - 4.04 (m, 4 H) 3.16 - 3.27 (m, 4 H) 2.63 - 2.75 (m, 4 H) 2.39 (s, 3 H) 1.81 (s, 9 H)
53 (流程A)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((3-甲氧基-1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	444.3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.51-8.50 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H) 6.28-6.13 (m, 2H), 5.65-5.62 (m, 1 H), 5.19-5.06 (m, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 1H), 3.83-3.62 (m, 10H), 1.51-1.50 (d, 6H)

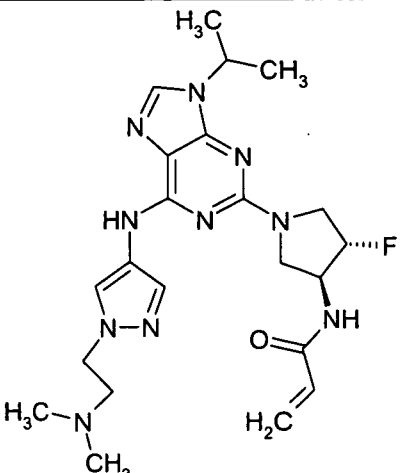
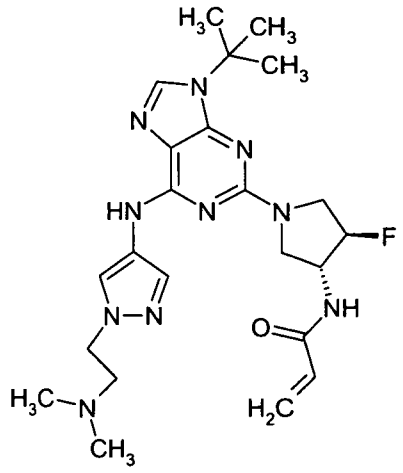
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
54 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-(第三丁基)-6-((3-甲氧基-1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	458.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.47 (d, $J=6.60$ Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 2 H) 6.20 - 6.34 (m, 1 H) 5.98 - 6.19 (m, 1 H) 5.57 - 5.69 (m, 1 H) 4.98 - 5.26 (m, 1 H) 4.38 - 4.64 (m, 1 H) 3.84 (s, 4 H) 3.73 - 3.83 (m, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.63 (d, $J=12.10$ Hz, 1 H) 1.72 (s, 9 H)
55 (流程C)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺 (以乙酸鹽形式分離)	497.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.75 (br. s., 1 H) 8.47 (d, $J=6.5$ Hz, 1 H) 8.22 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H) 7.94 (br. s., 1 H) 6.23 (dd, $J=10.0, 17.0$ Hz, 1 H) 6.14 (dd, $J=2.0, 17.0$ Hz, 1 H) 5.62 (dd, $J=2.4, 9.8$ Hz, 1 H) 5.23 - 5.04 (m, 1 H) 4.77 (br. s., 1 H) 4.63 (td, $J=6.8, 13.5$ Hz, 1 H) 4.48 (td, $J=5.9, 11.9$ Hz, 1 H) 3.87 - 3.62 (m, 4 H) 2.87 - 2.61 (m, 3 H) 2.34 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H) 2.26 (br. s., 3 H) 2.19 (s, 3 H) 1.95 (br. s., 3 H) 1.51 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H). (以乙酸鹽形式分離)
56 (流程A)	 <i>N</i>-(1-(9-乙基-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-3-甲基氮雜環丁-3-基)丙烯醯胺	382.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.74 (br. s, 1 H,) 8.55 (s, 1 H) 7.97 (s,1 H) 7.93 (s,1 H) 7.71 (s,1 H) 6.20 (d, $J=9.90$ Hz, 1H) 6.12 (d, $J=2.08$ Hz, 1H) 5.60 (d, $J=11.98$ Hz, 1H) 4.17 (d, $J=8.68$ Hz, 2H) 4.02 - 4.11 (m, 2H) 3.97 (d, $J=8.19$ Hz, 2H) 3.82 (s, 3H) 1.60 (s, 3 H) 1.39 (t, $J=7.21$ Hz, 3H)

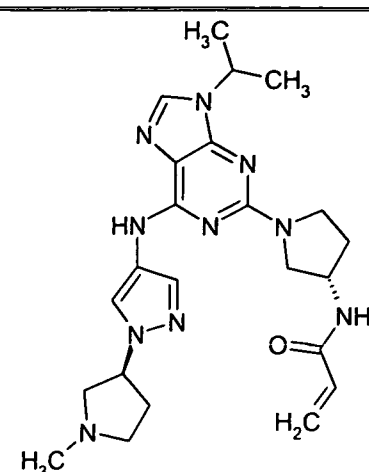
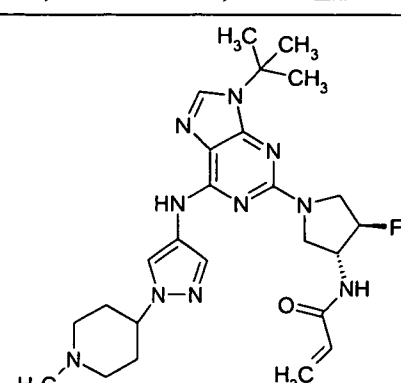
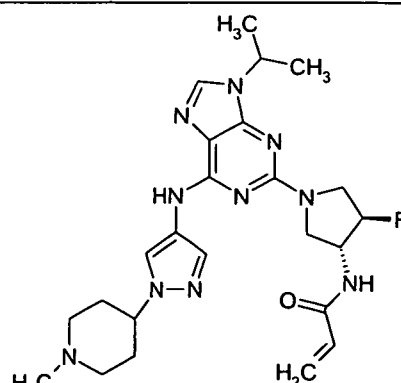
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
57 (流程A)	 (R)-1-(3-((9-異丙基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	411.3 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34-9.57 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.39-6.64 (m, 1H), 5.94 (dd, $J=2.14, 16.81$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J=9.29$ Hz, 1H), 4.90 (td, $J=3.65, 7.24$ Hz, 1H), 4.58 (td, $J=6.74, 13.54$ Hz, 1H), 3.97 (br. s., 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (dd, $J=4.95, 11.80$ Hz, 1H), 3.46 (br. s., 1H), 3.28-3.42 (m, 1H), 2.03 (td, $J=4.49, 8.62$ Hz, 1H), 1.66-1.81 (m, 3H), 1.39-1.51 (m, 6H)
58 (流程A)	 1-((反)-3-氟-4-((9-異丙基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	414.2 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (d, $J=3.67$ Hz, 1H), 8.04-8.23 (m, 1H), 7.86 (d, $J=1.71$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.82 (d, $J=6.97$ Hz, 1H), 6.53 (td, $J=10.85, 16.81$ Hz, 1H), 6.12 (td, $J=2.63, 16.75$ Hz, 1H), 5.65 (td, $J=3.04, 9.93$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.55 (dt, $J=2.20, 6.72$ Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.82-3.98 (m, 2H), 3.64-3.78 (m, 4H), 1.43 (d, $J=6.48$ Hz, 6H)
59 (流程A)	 (R)-1-(3-((9-異丙基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)氧基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	397.2 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.46 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.38-6.62 (m, 1H), 6.07 (d, $J=2.32$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.38-5.50 (m, 1H), 4.51-4.69 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (br. s., 3H), 2.05-2.31 (m, 2H), 1.46 (d, $J=6.85$ Hz, 6H)

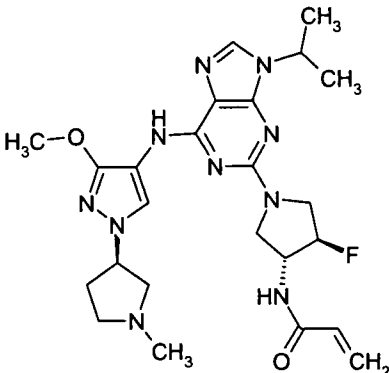
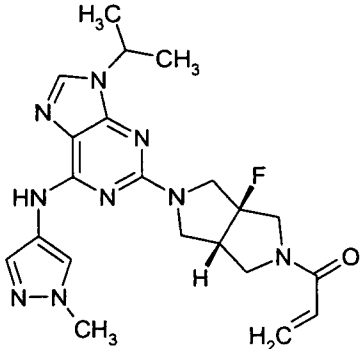
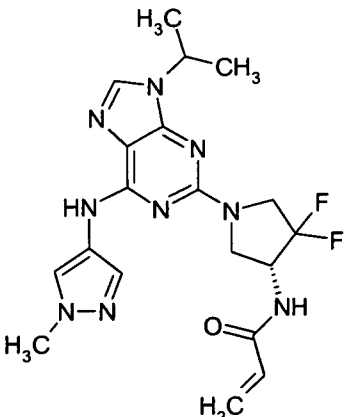
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
60 (流程A)	 (S)-N-(1-(6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9-(1-甲基環丙基)-9H-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	408.3 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.13 (s, 1 H) 8.06 - 8.19 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 6.21 - 6.35 (m, 1 H) 6.15 (d, $J=2.32$ Hz, 1H) 5.58 (dd, $J=10.21, 2.26$ Hz, 1H) 4.31 - 4.53 (m, 1 H) 3.88 (s, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.72 - 3.79 (m, 1 H) 3.62 - 3.71 (m, 1 H) 3.44 - 3.53 (m, 1H) 2.17 - 2.32 (m, 1 H) 1.82 - 2.05 (m, 1 H) 1.59 (s, 3 H) 1.21 (s, 2 H) 0.95 (d, $J=1.47$ Hz, 2H)
61 (流程A)	 N-((3R,4R)-1-(6-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)胺基)-9-異丙基-9H-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	428.2 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, 1H), 7.95-7.91 (d, 2H), 6.28-6.13 (m, 2H), 5.65-5.62 (m, 1H), 5.20-5.07 (m, 1H), 4.67-4.62 (m, 1 H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.84-3.66 (m, 7H), 2.17 (s, 3H), 1.53-1.51 (d, 6H)
62 (流程A)	 N-((3R,4R)-1-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9H-嘌呤-2-基)-4-甲氧基吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	520.3 [M+H] ⁺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.43 (d, $J=7.15$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.99$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=8.99$ Hz, 2H), 6.20-6.33 (m, 1H), 6.10-6.19 (m, 1H), 5.47-5.69 (m, 1H), 4.57-4.72 (m, 1H), 4.41 (t, $J=6.51$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.64 (d, $J=12.10$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=11.74$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.01-3.12 (m, 4H), 2.40-2.48 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.52 (d, $J=6.79$ Hz, 6H)

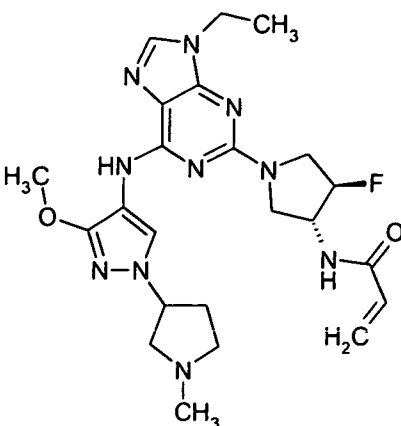
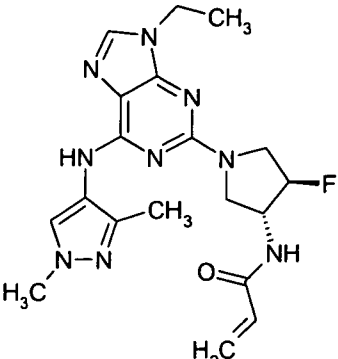
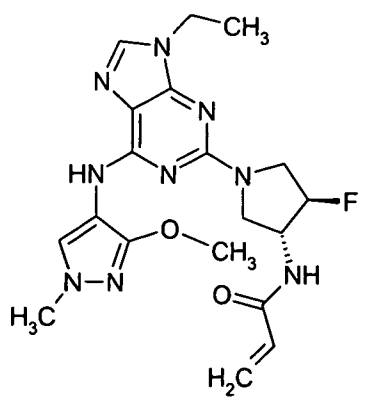
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS <i>m/z</i>	¹ H NMR
63 (流程A)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-甲氧基吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	426.1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.60 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> =7.09 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> =10.03 Hz, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> =2.32 Hz, 1H), 5.61 (dd, <i>J</i> =2.38, 9.96 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.32-4.47 (m, 1H), 3.71-3.97 (m, 6H), 3.68 (s, 1H), 3.48-3.61 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> =6.72 Hz, 6H)
64 (流程A)	 1-((<i>順</i>)-5-(9-異丙基-6-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-3<i>a</i>-甲氧基六氫吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙-2-烯-1-酮(<i>ABS</i>未知的單一對映異構體)	568.2 [<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.90 (s, 1 H) 7.78 (d, <i>J</i> =9.03 Hz, 2 H) 7.02 (d, <i>J</i> =9.03 Hz, 2 H) 6.64 (ddd, <i>J</i> =16.81, 10.42, 2.38 Hz, 1 H) 6.24 - 6.36 (m, 1 H) 5.73 - 5.82 (m, 1 H) 4.76 (dt, <i>J</i> =13.49, 6.68 Hz, 1 H) 3.85 - 4.06 (m, 5 H) 3.64 - 3.72 (m, 1 H) 3.47 - 3.62 (m, 2 H) 3.43 (d, <i>J</i> =1.76 Hz, 3 H) 3.16 - 3.24 (m, 4 H) 3.03 - 3.15 (m, 1 H) 2.66 (dd, <i>J</i> =9.66, 4.64 Hz, 4 H) 2.37 (s, 3 H) 1.60 (d, <i>J</i> =6.53 Hz, 6 H)

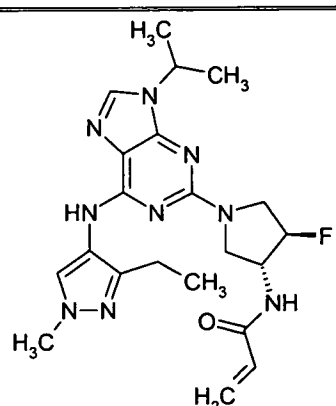
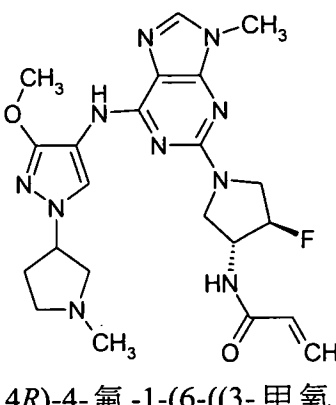
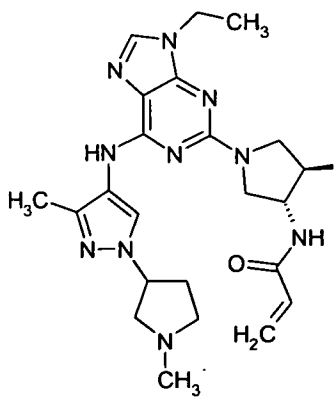
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
65 (流程C)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	497.3 [$\text{M}+\text{H}$]$^{+}$	^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.97 (br. s., 1H), 8.53 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.21 (dd, $J=9.7, 17.0$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J=2.5, 17.0$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J=2.2, 10.0$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J=51.0$ Hz, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.62 (td, $J=6.8, 13.5$ Hz, 1H), 4.49 (td, $J=6.1, 12.3$ Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.73 (dd, $J=3.1, 9.7$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J=7.0, 10.0$ Hz, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.93 (br. s., 1H), 1.49 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)
66 (流程A)	 1-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-3-(((9-異丙基-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)氧基)甲基)-4-甲氧基吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮	441.2 [$\text{M}+\text{H}$]$^{+}$	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.57 (dd, $J=10.39, 16.87$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J=2.38, 16.81$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J=2.26, 10.33$ Hz, 1H), 4.62-4.85 (m, 1H), 4.37-4.50 (m, 1H), 4.27-4.36 (m, 1H), 3.98-3.98 (m, 1H), 3.93-4.02 (m, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.38-3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.70-2.89 (m, 1H), 1.55 (d, $J=6.85$ Hz, 6H)

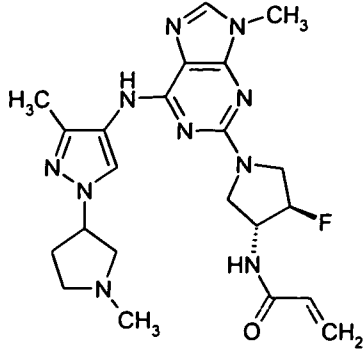
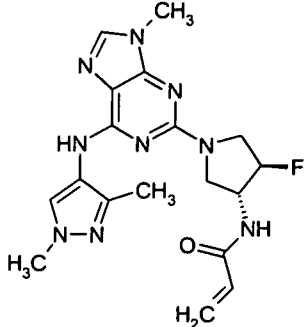
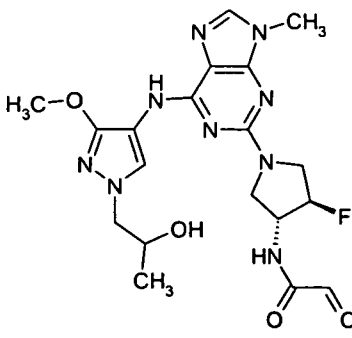
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS <i>m/z</i>	¹ H NMR
67 (流程A)	 <i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-1-(6-((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9-異丙基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	471.1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.63-7.56 (m, 3 H), 6.37-6.33 (m, 1 H), 6.13-6.06 (m, 2 H), 5.70-5.67 (m, 1 H), 5.29-5.17 (m, 1 H), 4.71-4.66 (m, 2 H), 4.22-4.19 (t, 2 H), 3.97-3.86 (m, 4H), 2.78-2.73 (m, 2 H), 2.27 (s, 6H), 1.57-1.56 (d, 6H)
68 (流程A)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-(第三丁基)-6-((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	485.2 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.61-7.58 (d, 3 H), 6.38-6.34 (m, 1 H), 6.22 (brs, 1 H), 6.14-6.08 (m, 1 H), 5.69-5.66 (m, 1 H), 5.29-5.17 (m, 1 H), 4.72 (m, 1 H), 4.22-4.19 (t, 2 H), 3.99-3.86 (m, 4H), 2.78-2.75 (t, 2 H), 2.27 (s, 6H), 1.74 (s, 9H)

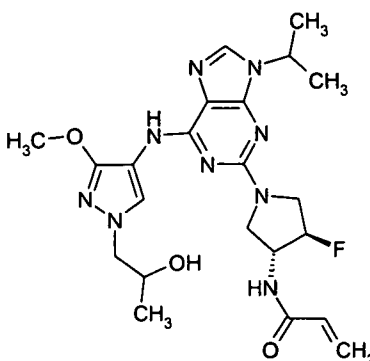
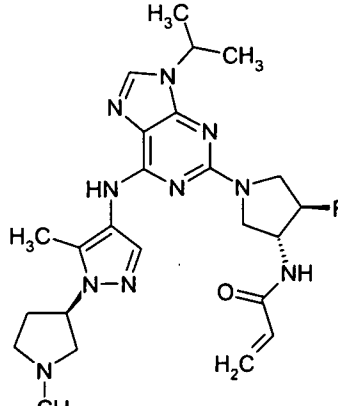
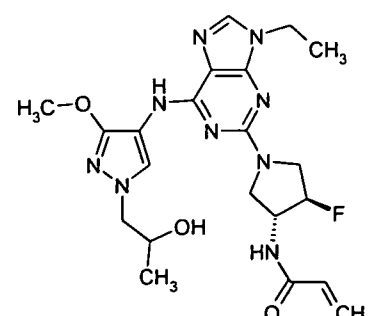
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
69 (流程D)	 <i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(9-異丙基-6-((1-((<i>S</i>)-1-甲基吡咯啉-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	465.1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.65 (s, 1H), 8.42-8.44 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.23-6.30 (m, 1H), 6.10-6.15 (m, 1H), 5.59-5.62 (m, 1H), 4.82-4.84 (m, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.47-4.48 (m, 1H), 3.67-3.83 (m, 3H), 3.46-3.48 (m, 1H), 2.71-2.85 (m, 3H), 2.29-2.37 (m, 6H), 1.93-1.96 (m, 2H), 1.50-1.52 (d, 6H)
70 (流程A)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-(第三丁基)-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	533.1 [<i>M</i> + <i>Na</i>] ⁺	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.38-6.34 (d, 1H), 6.17-6.10 (m, 2H), 5.70-5.67 (m, 1H), 5.32-5.20 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.01-3.83 (m, 4H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.46-2.21 (m, 9H), 1.75 (s, 9H)
71 (流程A)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	497.1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.38-6.33 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.16-6.10 (m, 1H), 5.69-5.67 (m, 1H), 5.31-5.18 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 2H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.98-3.83 (m, 4H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 6H), 1.57-1.55 (d, 6H)

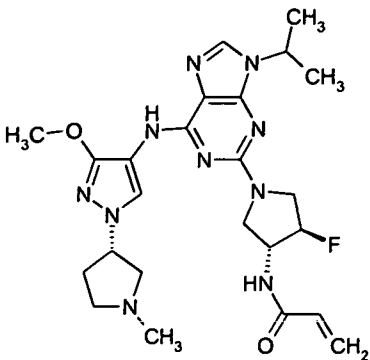
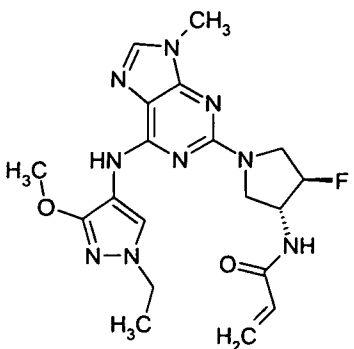
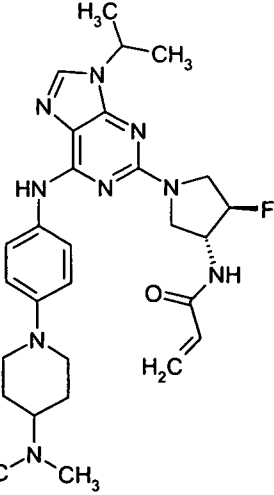
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
72 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((3-甲氧基-1-((<i>R</i>)-1-甲基吡咯啉-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	513.2 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.48 (d, $J=6.72$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 6.19 - 6.30 (m, 1 H) 6.09 - 6.17 (m, 1 H) 5.57 - 5.68 (m, 1 H) 5.03 - 5.25 (m, 1 H) 4.66 - 4.76 (m, 1 H) 4.62 (quin, $J=6.72$ Hz, 1 H) 4.43 - 4.54 (m, 1 H) 3.84 (s, 4 H) 3.59 - 3.83 (m, 3 H) 2.72 - 2.88 (m, 2 H) 2.57 - 2.68 (m, 1 H) 2.30 - 2.36 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 1.87 - 2.01 (m, 1 H) 1.50 (d, $J=6.85$ Hz, 6 H)
73 (流程D)	 1-(<i>順</i>-3<i>a</i>-氟-5-(9-異丙基-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)六氫吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙-2-烯-1-酮	440.2 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.27 (br. s., 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 6.41 - 6.57 (m, 1 H) 6.13 (ddd, $J=16.68, 3.80, 1.32$ Hz, 1 H) 5.66 - 5.79 (m, 1 H) 4.51 - 4.62 (m, 1 H) 3.80 - 4.08 (m, 5 H) 3.76 (s, 3 H) 3.56 (dd, $J=11.34, 5.05$ Hz, 1 H) 3.40 (dt, $J=11.23, 5.43$ Hz, 1 H) 3.34 (dd, $J=13.02, 5.27$ Hz, 1 H) 3.07 - 3.27 (m, 1 H) 1.42 (d, $J=6.73$ Hz, 6 H)
74 (流程D)	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-(4,4-二氟-1-(9-異丙基-6-((1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	432.1 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.73 (s, 1 H) 8.67 (d, $J=8.62$ Hz, 1 H) 7.92 - 8.00 (m, 2 H) 7.70 (s, 1 H) 6.34 (dd, $J=17.15, 10.18$ Hz, 1 H) 6.20 (dd, $J=17.15, 2.11$ Hz, 1 H) 5.65 - 5.74 (m, 1 H) 4.89 - 5.05 (m, 1 H) 4.63 (quin, $J=6.79$ Hz, 1 H) 3.97 - 4.18 (m, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.49 - 3.60 (m, 1 H) 1.51 (d, $J=6.79$ Hz, 6 H)

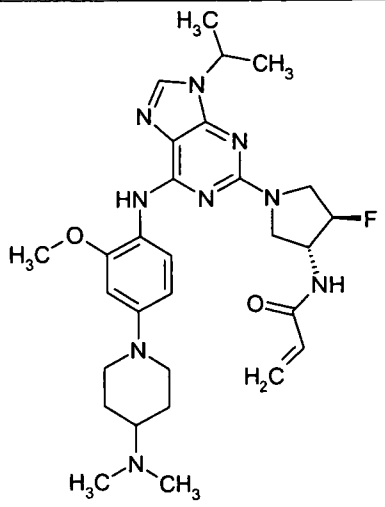
實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
75 (流程C)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-乙基-6-((3-甲氧基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	499.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$	^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.49 (d, $J=6.60$ Hz, 1 H) 8.14 (br. s., 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.86 (br. s., 1 H) 6.17 - 6.31 (m, 1 H) 6.03 - 6.17 (m, 1 H) 5.53 - 5.69 (m, 1 H) 5.02 - 5.24 (m, 1 H) 4.63 - 4.77 (m, 1 H) 4.38 - 4.55 (m, 1 H) 4.07 (q, $J=7.15$ Hz, 2 H) 3.84 (s, 6 H) 3.67 (d, $J=11.74$ Hz, 1 H) 2.81 (dt, $J=8.44, 4.03$ Hz, 1 H) 2.76 (dd, $J=9.81, 3.03$ Hz, 1 H) 2.59 - 2.66 (m, 1 H) 2.29 - 2.37 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 1.89 - 1.99 (m, 1 H) 1.39 (t, $J=7.24$ Hz, 3 H)
76 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((1,3-二甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9-乙基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	435.9 [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.25-6.18 (m, 1H), 5.70-5.67 (m, 1H), 5.29-5.16 (m, 1H), 4.75-4.74 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 2H), 3.93-3.79 (m, 7H), 2.28 (s, 3H), 1.48-1.44 (t, 3H)
77 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-乙基-6-((3-甲氧基-1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	452.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.92 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.46-6.32 (m, 2H), 5.68-5.65 (m, 1H), 5.35-5.23 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.97-3.75 (m, 9H), 3.66 (s, 3H), 1.43-1.39 (t, 3H)

實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS <i>m/z</i>	¹ H NMR
78 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((3-乙基-1-甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9-異丙基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	442.1 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.39-6.35 (d, 1H), 6.24 (brs, 1H), 6.17-6.10 (m, 1H), 5.71-5.68 (d, 1H), 5.29-5.16 (m, 1H), 4.72-4.64 (m, 2H), 4.02-3.80 (m, 7H), 2.72-2.67 (m, 2H), 1.57-1.55 (d, 6H), 1.31-1.27 (t, 3H)
79 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(6-((3-甲氧基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9-甲基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	565.3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.49 (d, <i>J</i> =5.72 Hz, 1 H) 8.15 (br. s., 1 H) 8.07 - 8.13 (m, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 6.19 - 6.29 (m, 1 H) 6.09 - 6.17 (m, 1 H) 5.63 (dd, <i>J</i> =10.12, 1.98 Hz, 1 H) 5.06 - 5.24 (m, 1 H) 4.69 (br. s., 1 H) 4.41 - 4.54 (m, 1 H) 3.82 - 3.85 (m, 3 H) 3.73 - 3.90 (m, 3 H) 3.68 (d, <i>J</i> =11.66 Hz, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 2.80 (d, <i>J</i> =7.70 Hz, 2 H) 2.63 (t, <i>J</i> =8.25 Hz, 1 H) 2.29 - 2.37 (m, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 1.90 (br. s., 1 H)
80 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-乙基-6-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺 (ABS未知的單一非對映異構體)	483.4 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	¹ H NMR (700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.82 (br. s., 1 H) 8.49 (br. s., 1 H) 8.25 (br. s., 1 H) 7.88 (br. s., 1 H) 6.22 (d, <i>J</i> =9.90 Hz, 1 H) 6.08 - 6.17 (m, 1 H) 5.63 (d, <i>J</i> =9.90 Hz, 1 H) 5.05 - 5.22 (m, 1 H) 4.77 (br. s., 1 H) 4.48 (br. s., 1 H) 4.07 (d, <i>J</i> =6.60 Hz, 3 H) 3.82 (d, <i>J</i> =12.32 Hz, 3 H) 2.65 - 2.85 (m, 3 H) 2.34 (br. s., 2 H) 2.26 (br. s., 3 H) 2.19 (br. s., 3 H) 1.95 (br. s., 1 H) 1.35 - 1.42 (m, 3 H).

實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
81 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(9-甲基-6-((3-甲基-1-(1-甲基吡咯啉-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺 (ABS未知的單一非對映異構體)	469.2 [M+H] ⁺	^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.83 (br. s., 1 H) 8.49 (d, $J=5.94$ Hz, 1 H) 8.26 (d, $J=9.02$ Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 6.20 - 6.29 (m, 1 H) 6.11 - 6.18 (m, 1 H) 5.63 (dd, $J=10.12, 2.20$ Hz, 1 H) 5.05 - 5.21 (m, 1 H) 4.71 - 4.83 (m, 1 H) 4.48 (dt, $J=12.05, 5.97$ Hz, 1 H) 3.74 - 3.91 (m, 3 H) 3.69 (d, $J=11.66$ Hz, 1 H) 3.63 (s, 3 H) 2.73 - 2.90 (m, 2 H) 2.62 - 2.69 (m, 1 H) 2.29 - 2.41 (m, 2 H) 2.26 (d, $J=3.96$ Hz, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 1.90 - 2.00 (m, 1 H)
82 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((1,3-二甲基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9-甲基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	422.0 [M+Na] ⁺	^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.34-6.39 (d, 1H), 6.08-6.15 (m, 2H), 5.68-5.71 (m, 1H), 5.17-5.30 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 7H), 3.68 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)
83 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(6-((1-(2-羥基丙基)-3-甲氧基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9-甲基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	460.2 [M+H] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.45 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.78 (s, 1H), 6.29 - 6.19 (m, 1H), 6.18 - 6.10 (m, 1H), 5.65 - 5.59 (m, 1H), 5.11 (d, $J=51.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.45 (td, $J=5.9, 11.9$ Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.85 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.66 (d, $J=12.0$, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 1.04 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)

實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
84 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(6-((1-(2-羥基丙基)-3-甲氧基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9-異丙基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯酸醯胺	488.2 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 6.24 (dd, $J=10.0$, 16.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, $J=3.0$, 16.5 Hz, 1H), 5.62 (dd, $J=2.9$, 10.0 Hz, 1H), 5.11 (d, $J=51.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.62 (quin, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.46 (td, $J=5.9$, 11.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.67 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J=6.7$ Hz, 6H), 1.05 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)
85 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((5-甲基-1-((<i>R</i>)-1-甲基吡咯啉-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯酸醯胺	497.2 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.79 (br. s., 1 H) 8.43 (d, $J=6.60$ Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.70 (br. s., 1 H) 6.18 - 6.27 (m, 1 H) 6.09 - 6.16 (m, 1 H) 5.62 (dd, $J=9.90$, 2.38 Hz, 1 H) 5.02 - 5.20 (m, 1 H) 4.79 - 4.90 (m, 1 H) 4.62 (dt, $J=13.57$, 6.79 Hz, 1 H) 4.38 - 4.52 (m, 1 H) 3.66 - 3.80 (m, 3 H) 3.58 (d, $J=11.55$ Hz, 1 H) 3.00 (t, $J=8.34$ Hz, 1 H) 2.69 (td, $J=8.12$, 5.04 Hz, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 2.24 - 2.26 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.17 - 2.22 (m, 1 H) 1.50 (d, $J=6.60$ Hz, 6 H)
86 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(9-乙基-6-((1-(2-羥基丙基)-3-甲氧基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯酸醯胺	474.2 [$\text{M}+\text{H}$] ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.46 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.84 (s, 1H), 6.24 (dd, $J=9.8$, 16.5 Hz, 1H), 6.14 (dd, $J=3.0$, 17.0 Hz, 1H), 5.62 (dd, $J=3.0$, 10.0 Hz, 1H), 5.11 (d, $J=51.0$ Hz, 1H), 4.82 (br. s., 1H), 4.46 (td, $J=5.8$, 11.6 Hz, 1H), 4.06 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.94 (br. s., 1H), 3.87 - 3.69 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.39 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)

實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS m/z	^1H NMR
87 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-氟-1-(9-異丙基-6-((3-甲氧基-1-((<i>S</i>)-1-甲基吡咯啉-3-基)-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	513.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.48 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.29 - 6.19 (m, 1H), 6.18 - 6.10 (m, 1H), 5.63 (dd, $J=2.7, 10.0$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J=51.0$ Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.62 (td, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 4.48 (td, $J=5.9, 11.6$ Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79 - 3.59 (m, 3H), 2.98 - 2.70 (m, 3H), 2.36 - 2.28 (m, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.98 (br. s., 1H), 1.50 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)
88 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((1-乙基-3-甲氧基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)胺基)-9-甲基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	430.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.44 (d, $J=6.5$ Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 6.23 (dd, $J=9.7, 17.0$ Hz, 1 H) 6.14 (dd, $J=3.0, 17.0$ Hz, 1 H) 5.62 (dd, $J=3.0, 9.7$ Hz, 1 H) 5.13 (d, $J=51.0$ Hz, 1 H) 4.45 (td, $J=5.7, 11.7$ Hz, 1 H) 3.99 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.84 - 3.69 (m, 3 H) 3.66 (d, $J=11.9$ Hz, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)
89 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((4-(4-(二甲基胺基)吡啶-1-基)苯基)胺基)-9-異丙基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	536.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.50 (br. s., 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.81-7.79 (d, 2 H) 7.06-7.04 (d, 2 H) 6.29-6.27 (m, 2 H) 5.71-5.68 (m, 1 H) 5.24-5.11 (d, 1 H) 4.78-4.75 (m, 1 H) 4.63-4.61 (m, 1 H) 3.98-3.80 (m, 6 H) 3.25-3.20 (m, 1 H) 2.87 (s, 6 H) 2.82-2.76 (t, 2 H) 2.19-2.16 (d, 2 H) 1.89-1.86 (m, 2 H) 1.62-1.60 (m, 6 H)

實例編號 (流程)	結構及化合物名稱	LRMS <i>m/z</i>	¹ H NMR
90 (流程D)	 <i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-1-(6-((4-(4-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-2-甲氧基苯基)胺基)-9-異丙基-9<i>H</i>-嘌呤-2-基)-4-氟吡咯啉-3-基)丙烯醯胺	566.3 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.60-8.57 (d, 1 H) 8.52 (br. s., 1 H) 7.93 (s, 1 H) 6.74 (d, 1 H) 6.67-6.64 (m, 1 H) 6.29-6.27 (m, 2 H) 5.71-5.68 (m, 1 H) 5.24-5.11 (d, 1 H) 4.78-4.75 (m, 1 H) 4.63-4.61 (m, 1 H) 4.00-3.83 (m, 9 H) 3.25-3.23 (m, 1 H) 2.87-2.77 (m, 8 H) 2.19-2.16 (m, 2 H) 1.89-1.85 (m, 2 H) 1.62-1.60 (m, 6 H)

pEGFR Y1068 ELISA分析

為了描繪EGFR T790M抑制劑對具有不同EGFR突變狀態之細胞的影響，測定具有野生型EGFR或各種EGFR突變(EGFR單一突變(L858R，E746-A750 缺失)或EGFR雙重突變(L858R+T790M，缺失+T790M))之細胞中之EGFR在Tyr1068 (Y1068)處之磷酸化抑制程度。

EGFR在Y1068處之磷酸化係藉由PathScan[®]磷酸化EGF受體(Tyr1068)夾層ELISA套組(#7240，Cell Signaling Technology[®]，Danvers, MA)量測。PathScan[®]磷酸化EGF受體(Tyr1068)夾層ELISA套組為偵測內源級磷酸化EGF受體(Tyr1068)蛋白的固相夾層酶聯免疫吸附分析(ELISA)。在此分析中評估以下非小細胞肺癌(NSCLC)細胞株：A549 (EGFR 野生型，內源性)、NCI-H1975 (EGFR L858R+T790M，內源性)、NCI-H3255 (EGFR L858R)、PC9 (EGFR del)及PC9-DRH (EGFR del/T790M)。A549及NCI-H1975細胞購自美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection) (Manassas,VA)。PC9細胞購自RIKEN生物資源中心(RIKEN BioResouce Center) (Japan)。

NCI-H3255細胞由NCI特許。PC9-DRH細胞如下產生：在達可替尼存在下長期維持以達成達可替尼耐藥性及獲得T790M突變。所有細胞均根據ATCC建議培養。A549、NCI-H1975、PC9及NCI-H3255細胞在補充有10% FBS (Sigma, St Louis, MO)及1% Penn/Strep (Invitrogen)的RPMI培養基(Invitrogen, Carlsbad, CA)中生長。PC9-DRH細胞在具有10% FBS及1 μ M達可替尼的RPMI中生長。

細胞於完全培養基中以40,000個/孔(50微升/孔)塗鋪於經組織培養液處理之透明微量滴定盤(#3595, Corning Inc, Corning, NY)之底部且允許在37°C、5% CO₂黏附隔夜。次日，用96孔透明V型底0.5 mL聚丙稀阻斷盤(#3956, Corning, Inc)製備化合物稀釋盤。各種化合物製備為DMSO儲備溶液(10 mM)。化合物於各盤上一式兩份測試，其中使用11點連續稀釋曲線(1:3稀釋度)。將化合物處理液(50 μ L)自化合物稀釋盤添加至細胞盤中。最高化合物濃度為1 μ M或10 μ M(最終)，最終DMSO(#D-5879, Sigma)濃度為0.3%。接著將盤在37°C、5% CO₂培育2小時。在A549 (EGFR野生型)分析中，細胞於完全血清(10%)培養基中塗鋪24小時，隨後進行化合物處理；細胞如所述於完全血清培養基中處理，接著用EGF(40 ng/mL/饑餓培養基，Invitrogen)刺激10分鐘。培育即將結束時，在純水中製備冰冷的溶胞緩衝液(1x細胞溶解緩衝液(#9803, Cell Signaling Technology)、1 mM原鈳酸鈉原鈳酸鹽 Na₃VO₄, #96508, Sigma)、1 mM 苯基甲烷磺醯氟(PMSF, 52332, CalBiochem/EMD Chemicals)、完全的無EDTA蛋白酶抑制劑混合物微型錠劑(每10 mL使用1個錠劑，#11836170001, Roche, Indianapolis, IN)及PhosSTOP磷酸酶抑制劑混合物錠劑(每10 mL使用1個錠劑，#04906837001, Roche)。在2小時結束時，拂去培養基且用1 mM冰冷的含Na₃VO₄之PBS (每孔100 μ L, Invitrogen)洗滌細胞一次。接著拂去洗滌液且向細胞中添加冰冷的溶胞緩衝液(每孔50 μ L)。盤

在4℃振盪20至30分鐘以使細胞完全溶解。將樣品稀釋劑(每孔50 µL)添加至ELISA盤中，且在ELISA盤之各孔中，溶胞物(50 µL)於樣品稀釋劑中稀釋。將盤密封且在4℃、在振盪下培育隔夜。次日，各孔用1x洗滌緩衝液洗滌四次；最後洗滌之後，將各盤膠黏於無絨紙上，隨後向各孔中添加偵測抗體(綠色，每孔100 µL)且在37℃培育1小時。培育之後，如所述洗滌各孔。向各孔中添加與HRP連接的二次抗體(紅色，每孔100 µL)且在37℃培育30分鐘。培育之後，如所述洗滌各孔。向各孔中添加TMB受質(每孔100 µL)且將盤在37℃培育10分鐘或在室溫下最長培育30分鐘。在培育結束時，向各孔中添加終止溶液(每孔100 µL)且盤平緩地振盪幾秒。添加終止溶液後的30分鐘內，在PerkinElmer EnVision Excite吸光度法多標記讀取器上或在Molecular Devices SpectraMax³⁸⁴吸光度讀取器上讀取450 nm吸光度。在Microsoft Excel中，使用四參數擬合法分析資料。

*p*EGFR Y1068 ELISA分析中所測試化合物之結果列於表2中。

表2

實例編號	H1975 IC ₅₀ (nM)	PC9 IC ₅₀ (nM)	H3255 IC ₅₀ (nM)	PC9-DRH IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)
1	19	22	19	18	277
2	7	9	2	2	178
3	20	N/D	N/D	8	162
4	52	52	59	N/D	652
5	17	N/D	N/D	8	546
6	1041	N/D	N/D	N/D	10000
7	12	5	4	2	307
8	97	N/D	N/D	37	4479
9	32	N/D	N/D	26	2735
10	846	N/D	N/D	N/D	10000
11	162	N/D	N/D	N/D	2840
12	6	N/D	N/D	10	140
13	40	40	80	25	2442
14	285	N/D	N/D	N/D	10000

實例編號	H1975 IC ₅₀ (nM)	PC9 IC ₅₀ (nM)	H3255 IC ₅₀ (nM)	PC9-DRH IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)
15	55	N/D	N/D	N/D	117
16	88	N/D	N/D	91	507
17	468	N/D	N/D	2500	10000
18	32	N/D	N/D	27	4572
19	10	N/D	N/D	25	194
20	11	N/D	N/D	2	119
21	14	8	8	18	181
22	6	N/D	N/D	9	39
23	39	N/D	N/D	N/D	1424
24	39	N/D	N/D	N/D	1140
25	49	N/D	N/D	6	805
26	25	N/D	N/D	N/D	682
27	29	N/D	N/D	N/D	387
28	48	N/D	N/D	N/D	723
29	35	40	35	61	698
30	82	N/D	N/D	N/D	3855
31	76	N/D	N/D	N/D	1353
32	65	N/D	N/D	N/D	1233
33	18	N/D	N/D	4	324
34	161	N/D	N/D	N/D	2666
35	11	N/D	N/D	N/D	95
36	8	N/D	N/D	9	242
37	391	N/D	N/D	N/D	7607
38	15	N/D	N/D	6	255
39	66	20	N/D	10	2848
40	8	N/D	N/D	5	74
41	64	38	9	3	3040
42	26	N/D	N/D	38	1347
43	74	N/D	N/D	18	1476
44	24	N/D	N/D	7	1152
45	26	7	N/D	3	1907
46	387	31	7	N/D	4192
47	14	N/D	N/D	19	308
48	204	N/D	N/D	N/D	4361
49	21	8	3	2	787
50	26	8	3	34	587
51	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D

實例編號	H1975 IC ₅₀ (nM)	PC9 IC ₅₀ (nM)	H3255 IC ₅₀ (nM)	PC9-DRH IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)
52	742	N/D	N/D	6	10000
53	5	2	2	1	160
54	17	16	N/D	4	673
55	9	3	2	3	273
56	108	N/D	N/D	2	504
57	89	N/D	N/D	44	3040
58	58	N/D	N/D	N/D	983
59	162	N/D	N/D	N/D	4047
60	317	N/D	N/D	N/D	1386
61	6138	6651	N/D	2127	10000
62	6	3	1	2	32
63	32	14	N/D	5	551
64	8	N/D	N/D	8	127
65	14	11	N/D	9	1255
66	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
67	8	N/D	N/D	N/D	90
68	18	N/D	N/D	N/D	707
69	37	N/D	N/D	N/D	712
70	29	N/D	N/D	N/D	609
71	20	N/D	N/D	N/D	167
72	6	2	5	3	142
73	9	N/D	N/D	N/D	92
74	5	N/D	N/D	2	49
75	11	N/D	1	2	64
76	30	N/D	N/D	2	394
77	8	N/D	2	2	83
78	7	N/D	N/D	3	649
79	6	3	3	1	100
80	22	N/D	N/D	10	425
81	19	21	15	8	575
82	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
83	132	N/D	N/D	N/D	3452
84	15	45	9	3	1198
85	17	104	34	15	647
86	32	N/D	N/D	N/D	1218
87	3	N/D	2	3	64
88	6	6	2	1	194

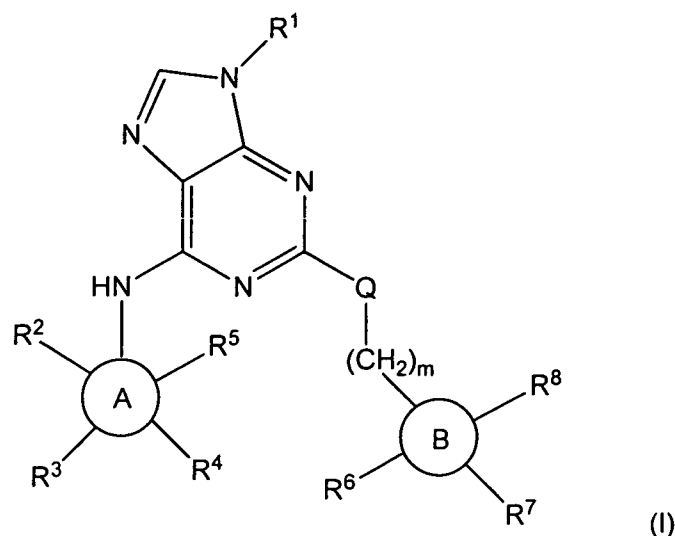
實例編號	H1975 IC ₅₀ (nM)	PC9 IC ₅₀ (nM)	H3255 IC ₅₀ (nM)	PC9-DRH IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)
89	N/D	N/D	N/D	3	N/D
90	N/D	N/D	N/D	9	N/D

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中

R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、4至6員雜環烷基或4至6員雜芳基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基及 C_1 - C_3 烷氧基組成之群的取代基取代，此外其中該 C_3 - C_6 環烷基、該4至6員雜環烷基及該4至6員雜芳基各自獨立地視情況經1、2或3個選自由 C_1 - C_3 烷基、羥基及 C_1 - C_3 烷氧基組成之群的取代基取代；

環A為 C_6 - C_{10} 芳基或5至12員雜芳基；

R^2 及 R^5 各自獨立地為不存在、氫、鹵素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 C_3 - C_5 環烷基或4至6員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基及 $-N(R^{12})(R^{13})$ 組成之群的取代基取代；

R^3 為不存在、氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 環烷基或3至7員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基及該

C₁-C₆烷氧基各自視情況經1、2或3個R¹⁴基團取代，且此外其中該C₃-C₇環烷基及該3至7員雜環烷基各自視情況經1、2或3個R¹⁵基團取代；

R⁴為不存在、氫、鹵素、C₁-C₆烷基或C₃-C₆環烷基，

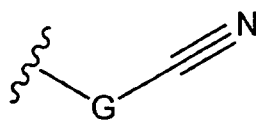
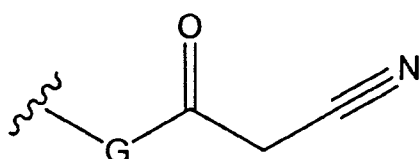
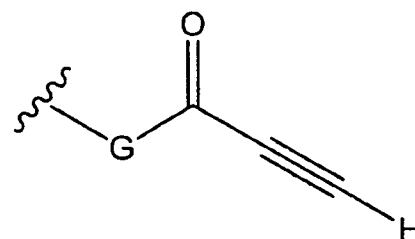
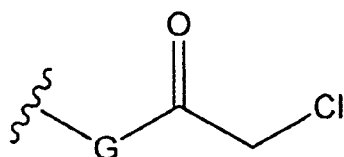
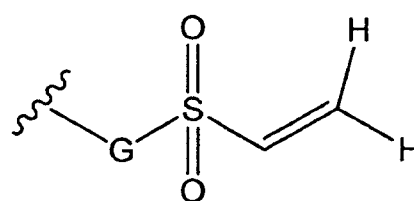
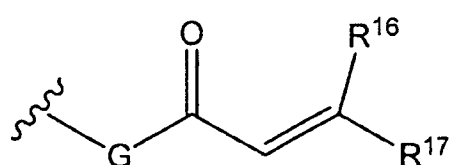
其中R²與R³或R³與R⁴可組合而形成C₅-C₇環烷基環或5至7員雜環烷基環，此外其中該C₅-C₇環烷基環及該5至7員雜環烷基環各自獨立地視情況經1、2或3個R¹⁴基團取代；

Q為不存在、O、S或NR⁹；

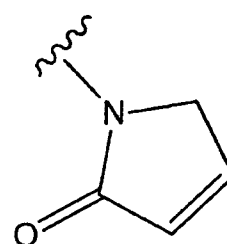
環B為不存在、C₃-C₁₀環烷基、3至10員雜環烷基、C₆-C₁₀芳基或5至12員雜芳基；

R⁶及R⁸各自獨立地為不存在、氫、鹵素、氰基、羥基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基或C₃-C₅環烷基，其中該C₁-C₃烷基視情況經羥基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₃烷氧基或C₃-C₅環烷基取代；

R⁷為



或



;

當環B上之 R^7 之連接點為氮原子時，則G不存在，且當環B不存在或當環B上之 R^7 之連接點為碳原子時，則G為 $-NR^{18}-$ ；

R^9 、 R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基；或當 R^{10} 及 R^{11} 各自為 C_1 - C_3 烷基時，則 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起可組合而形成4至7員雜環烷基環，其中所形成的該4至7員雜環烷基環視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{14} 獨立地為鹵素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-N(R^{19})(R^{20})$ 、 $-CON(R^{21})(R^{22})$ ，或3至7員雜環烷基，其中該3至7員雜環烷基視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{15} 獨立地為鹵素、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^{16} 及 R^{17} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經 $-N(R^{23})(R^{24})$ 取代，

限制條件為 R^{16} 及 R^{17} 可形成 C_3 - C_5 環烷基環；

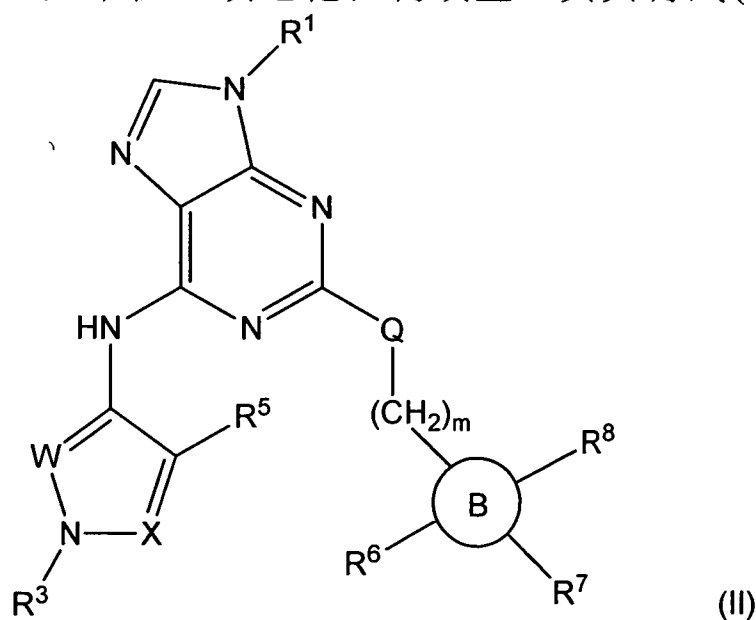
R^{18} 為氫或 C_1 - C_3 烷基；

各 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及 R^{24} 獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基；及
m為0、1或2，限制條件是當環B不存在時，則m為2。

2. 如請求項1之化合物或鹽，其中 R^1 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經羥基取代，此外其中該 C_3 - C_6 環烷基視情況經 C_1 - C_3 烷基取代。
3. 如請求項1之化合物或鹽，其中 R^1 為甲基、乙基、異丙基或第三丁基。
4. 如請求項1至3中任一項之化合物或鹽，其中 R^2 為氫、甲基、二氟甲基或甲氧基。
5. 如請求項1至3中任一項之化合物或鹽，其中 R^5 為氫、 C_1 - C_6 烷基

或C₁-C₆烷氧基。

6. 如請求項1至3中任一項之化合物或鹽，其中R⁵為氫、甲基或甲氧基。
7. 如請求項1至3中任一項之化合物或鹽，其中R³為C₁-C₆烷基或3至7員雜環烷基，其中該C₁-C₆烷基視情況經1或2個R¹⁴基團取代，此外其中該3至7員雜環烷基視情況經C₁-C₃烷基取代。
8. 如請求項1至3中任一項之化合物或鹽，其中R³為甲基。
9. 如請求項1至3中任一項之化合物或鹽，其中Q不存在。
10. 如請求項1至3中任一項之化合物或鹽，其中Q為O。
11. 如請求項1至3中任一項之化合物或鹽，其中Q為NR⁹。
12. 如請求項1至3中任一項之化合物或鹽，其中m為0。
13. 如請求項1至3中任一項之化合物或鹽，其中環B為3至10員雜環烷基。
14. 如請求項1至3中任一項之化合物或鹽，其具有式(II)：



其中

X為CH或N；

W為CR²或N，

限制條件為X及W之一為N，且X與W不能均為N，其他限制條件為當W為 CR^2 時，則 R^2 及 R^5 中之至少一者為氫；

R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、4至6員雜環烷基或4至6員雜芳基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基及 C_1 - C_3 烷氧基組成之群的取代基取代，此外其中該 C_3 - C_6 環烷基、該4至6員雜環烷基及該4至6員雜芳基各自獨立地視情況經1、2或3個選自由 C_1 - C_3 烷基、羥基及 C_1 - C_3 烷氧基組成之群的取代基取代；

R^2 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 C_3 - C_5 環烷基或4至6員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基及 $-N(R^{12})(R^{13})$ 組成之群的取代基取代；

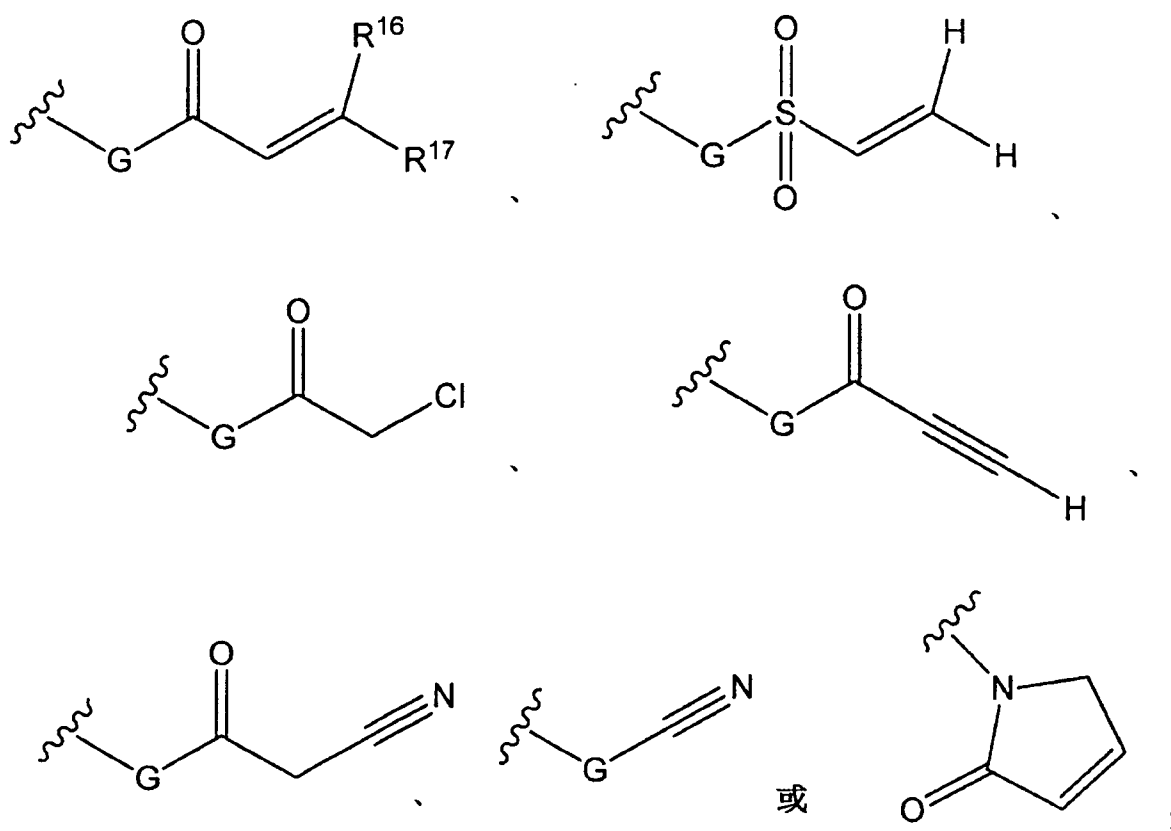
R^3 為氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 環烷基或3至7員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基及該 C_1 - C_6 烷氧基各自視情況經1、2或3個 R^{14} 基團取代，且此外其中該 C_3 - C_7 環烷基及該3至7員雜環烷基各自視情況經1、2或3個 R^{15} 基團取代；

Q為不存在、O、S或 NR^9 ；

環B為不存在、 C_3 - C_{10} 環烷基、3至10員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至12員雜芳基；

R^6 及 R^8 各自獨立地為不存在、氫、鹵素、氰基、羥基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_3 - C_5 環烷基，其中該 C_1 - C_3 烷基視情況經羥基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_3 - C_5 環烷基取代；

R^7 為



當環B上之 R^7 之連接點為氮原子時，則G不存在，且當環B不存在或當環B上之 R^7 之連接點為碳原子時，則G為 $-NR^{18}-$ ；

R^9 、 R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基；或當 R^{10} 及 R^{11} 各自為 C_1 - C_3 烷基時，則 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起可組合而形成4至7員雜環烷基環，其中所形成的該4至7員雜環烷基環視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{14} 獨立地為鹵素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-N(R^{19})(R^{20})$ 、 $-CON(R^{21})(R^{22})$ ，或3至7員雜環烷基，其中該3至7員雜環烷基視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{15} 獨立地為鹵素、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^{16} 及 R^{17} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經 $-N(R^{23})(R^{24})$ 取代，

限制條件為 R^{16} 及 R^{17} 可形成 C_3 - C_5 環烷基環；

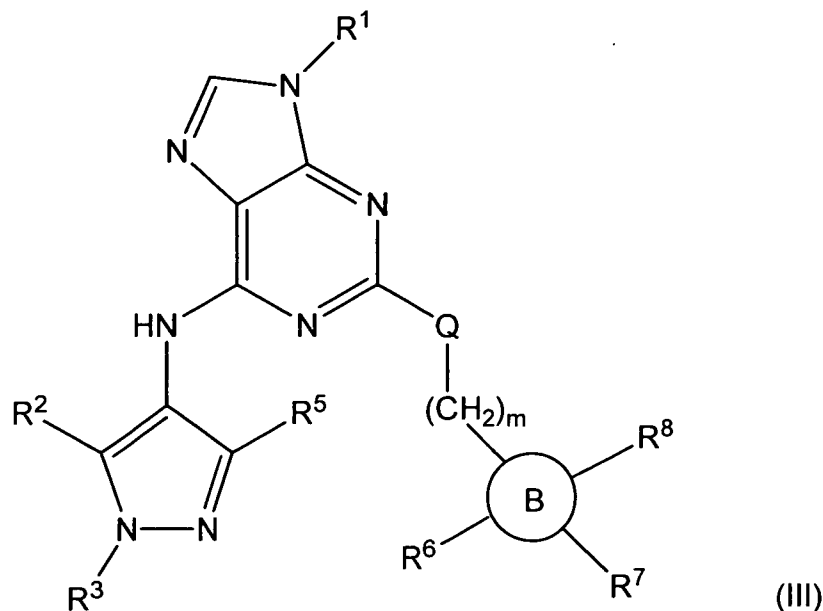
R^{18} 為氫或 C_1 - C_3 烷基；

各 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及 R^{24} 獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基；及

m 為0、1或2，限制條件為當環B不存在時，則 m 為2；或

其醫藥學上可接受之鹽。

15. 如請求項1之化合物或鹽，其具有式(III)：



其中

R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、4至6員雜環烷基或4至6員雜芳基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基及 C_1 - C_3 烷氧基組成之群的取代基取代，此外其中該 C_3 - C_6 環烷基、該4至6員雜環烷基及該4至6員雜芳基各自獨立地視情況經1、2或3個選自由 C_1 - C_3 烷基、羥基及 C_1 - C_3 烷氧基組成之群的取代基取代；

R^2 及 R^5 各自獨立地為氫、鹵素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-N(R^{10})(R^{11})$ 、 C_3 - C_5 環烷基或4至6員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經1、2或3個選自由鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基及-

$N(R^{12})(R^{13})$ 組成之群的取代基取代；

限制條件為 R^2 或 R^5 中之至少一者為氫；

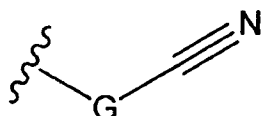
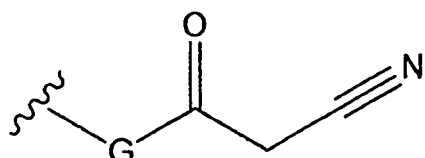
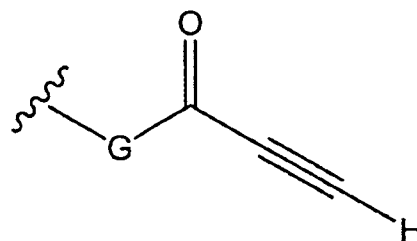
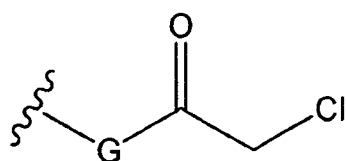
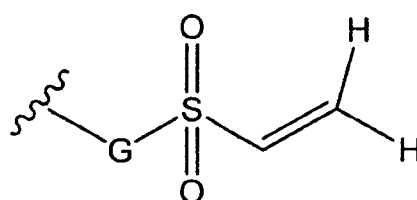
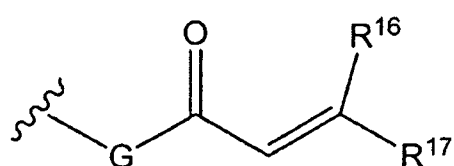
R^3 為氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 環烷基或3至7員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基及該 C_1 - C_6 烷氧基各自視情況經1、2或3個 R^{14} 基團取代，且此外其中該 C_3 - C_7 環烷基及該3至7員雜環烷基各自視情況經1、2或3個 R^{15} 基團取代；

Q為不存在、O、S或 NR^9 ；

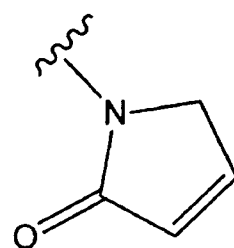
環B為不存在、 C_3 - C_{10} 環烷基、3至10員雜環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至12員雜芳基；

R^6 及 R^8 各自獨立地為不存在、氫、鹵素、氰基、羥基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_3 - C_5 環烷基，其中該 C_1 - C_3 烷基視情況經羥基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_3 - C_5 環烷基取代；

R^7 為



或



；

當環B上之 R^7 之連接點為氮原子時，則G不存在，且當環B不存在或當環B上之 R^7 之連接點為碳原子時，則G為 $-NR^{18}-$ ；

R^9 、 R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基；或當 R^{10} 及 R^{11} 各自為 C_1 - C_3 烷基時，則 R^{10} 及 R^{11} 與其所連接之氮一起可組合而形成4至7員雜環烷基環，其中所形成的該4至7員雜環烷基環視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{14} 獨立地為鹵素、氰基、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-N(R^{19})(R^{20})$ 、 $-CON(R^{21})(R^{22})$ ，或3至7員雜環烷基，其中該3至7員雜環烷基視情況經1、2、3或4個 R^{15} 基團取代；

各 R^{15} 獨立地為鹵素、 C_1 - C_3 烷基、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ ；

R^{16} 及 R^{17} 各自獨立地為氫或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基視情況經 $-N(R^{23})(R^{24})$ 取代，

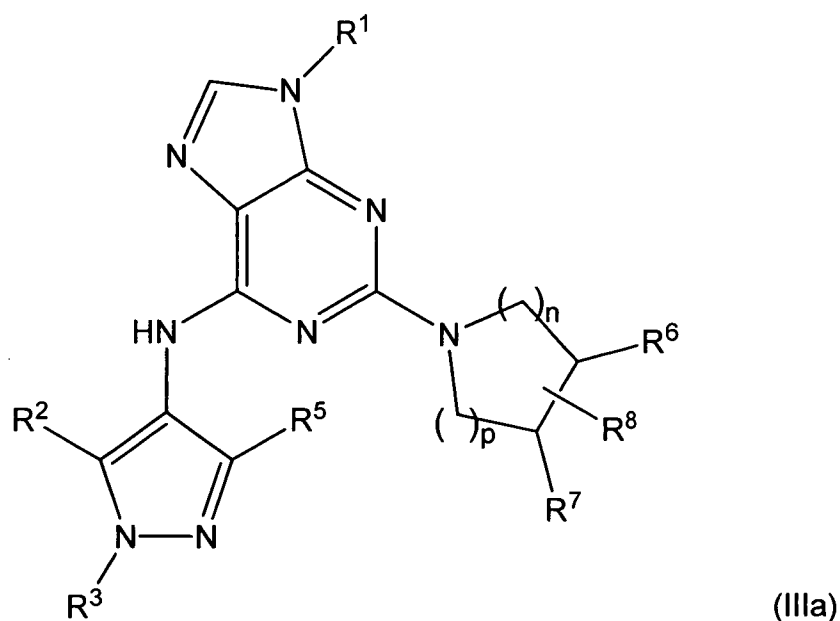
限制條件為 R^{16} 及 R^{17} 可形成 C_3 - C_5 環烷基環；

R^{18} 為氫或 C_1 - C_3 烷基；

各 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及 R^{24} 獨立地為氫或 C_1 - C_3 烷基；及
m為0、1或2，限制條件為當環B不存在時，則m為2；或

其醫藥學上可接受之鹽。

16. 如請求項15之化合物或鹽，其具有式(IIIa)：

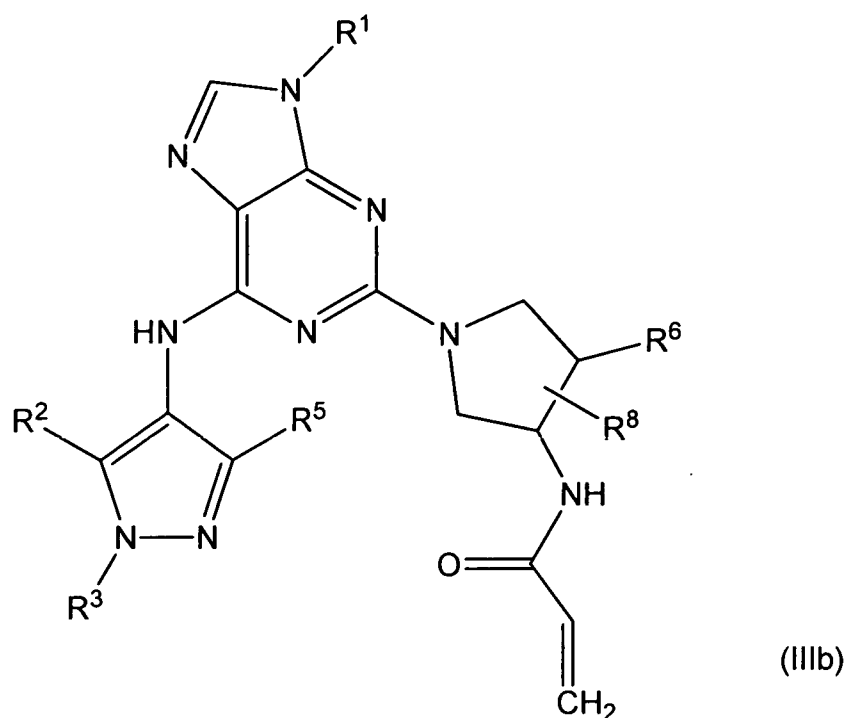


其中

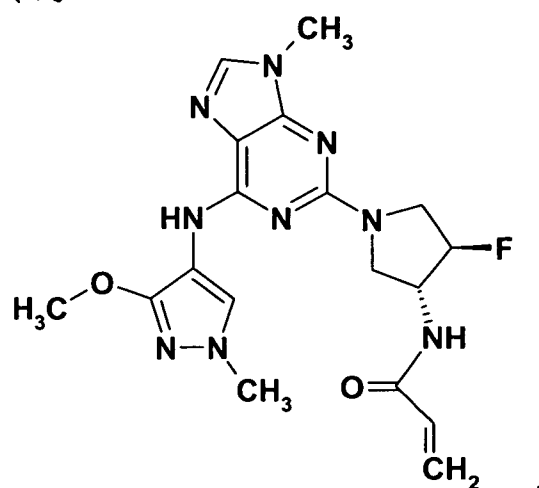
n為0、1或2；及

p為0、1或2。

17. 如請求項16之化合物或鹽，其中n為0。
18. 如請求項15或16之化合物或鹽，其中R⁶及R⁸各自獨立地為氫、鹵素、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基。
19. 如請求項15或16之化合物或鹽，其中R⁶為氫、氟、甲基或甲氧基。
20. 如請求項15或16之化合物或鹽，其中R⁶為氟。
21. 如請求項15或16之化合物或鹽，其中R⁸為氫、氟或甲基。
22. 如請求項15至17中任一項之化合物或鹽，其具有式(IIIb)：



23. 一種化合物，其為



或其醫藥學上可接受之鹽。

24. 一種醫藥組合物，其包含如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。
25. 一種如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與抗腫瘤劑之組合，用於治療癌症。
26. 一種如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療哺乳動物之異常細胞生長的醫藥。